med 1131

Aus der Chirurgischen Klinik des Städtischen Krankenhauses Lübeck-Ost
Chefarzt: Prof. Dr. med. H. Remé

# Die Behandlung des generalisierten Mamma-Carcinoms durch Ovarektome und Adrenektomie

Dissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors
der Medizin
der Medizinischen Fakultät
der Universität Hamburg

vorgelegt von
MARGRET HIPP
aus Hamburg

Hamburg 1961

Aus der Chirurgischen Klinik des Städtischen Krankenhauses Lübeck-Ost
Chefarzt: Prof. Dr. med. H. Remé

# Die Behandlung des generalisierten Mamma-Carcinoms durch Ovarektome und Adrenektomie

MEDIZINISCHE FAKULTÄT LÜBECK

Dissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors
der Medizin
der Medizinischen Fakultät
der Universität Hamburg

vorgelegt von
MARGRET HIPP
aus Hamburg

Hamburg 1962

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Angenommen von der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am 7.12.1961

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg

Dekan: Professor Dr. Malorny
Referent: Professor Dr. Remé
Korreferent: Professor Dr. Zukschwerdt

Fotodruck PRÄZIS · Tübingen

INHALTSVERZEICHNIS


| | | Seite |
|---|---|---|
| I. | Einleitung ..... | 1 |
| II. | Untersuchungsmaterial und Methode ..... | 5 |
| III. | Die einzelnen Fälle ..... | 10 |
| IV. | Ergebnisse | 19 |
| V. | Vergleiche mit den Ergebnissen anderer Autoren und Diskussion ..... | 22 |
| VI. | Zusammenfassung ..... | 41 |
| | Literaturverzeichnis ..... | 43 |

# DIE BEHANDLUNG DES GENERALISIERTEN MAMMA-CARCINOMS DURCH OVAREKTOMIE UND ADRENEKTOMIE

## 1. Einleitung

In der vorliegenden Arbeit wird über 12 Fälle von Mamma-Carcinom berichtet, die im Stadium der Generalisierung mit Ovarektomie und Adrenektomie in der chirurgischen Klinik Lübeck - Ost in den Jahren 1954 bis 1960 behandelt wurden.

Zweck dieser Arbeit ist, durch die Schilderung der Krankheitsverläufe, durch Erwägungen zur Indikationsstellung und durch kritische Betrachtung der Behandlungsergebnisse einen Beitrag zu der noch umstrittenen Frage nach dem Wert dieser Behandlungsweise zu liefern.
Es ist unerläßlich, zuvor deren Ursprung und Entwicklung zu skizzieren, einen Überblick der Resultate anderer aus dem Schrifttum möglichst vollständig zu geben und diese mit den eigenen Ergebnissen zu vergleichen.
Nicht gegeben wird ein Vergleich mit den anderen Behandlungsverfahren (Bestrahlung, cytostatische Therapie), weil ein derartiges Unternehmen den Umfang einer Disseration überschreiten würde.
Jedoch sollen Methoden, die hormonell den generalisierten Brustkrebs anzugreifen versuchen, wenigstens gestreift werden, und zwar die rein medikamentöse Therapie mit gegengeschlechtlichem Hormon und die Hypophysenausschaltung, Methoden, die mit der unseren direkt konkurrieren.
Die hormonelle Therapie des fortgeschrittenen, metastasierenden Mamma-Carcinoms geht von der Voraussetzung aus, daß weibliche Hormone krebsstimulierend wirken können, so daß die Ausschaltung der Hormonbildungsstätten das Krebswachstum verlangsamt oder gar aufhält. Da man weiß, daß die Nebenniere sich bei Funktionsausfall der Ovarien, also auch nach Ovarektomie, vikariierend, als sogenannte dritte Gonade, einschaltet und die Oestrogenproduktion übernimmt, muß man eine Totalexstirpation dieses Organs vornehmen, um eine vollkom-

mene Ausschaltung der Sexualhormone zu erreichen. Durch die Substitutionstherapie mit Cortison ist die totale, doppelseitige Adrenektomie mit einer langen Überlebenszeit vereinbar geworden.
Die Idee, den Krebsablauf hormonell zu beeinflussen, ist nicht neu. Schinzinger war der erste, der 1889 auf dem Kongreß der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie den Gedanken äußerte, Patientinnen mit einem Mamma-Carcinom zu ovarektomieren. Er hatte beobachtet, daß "je jünger das Individuum, desto schlimmer die Prognose bei Carcinom sich gestaltet, besonders zur Zeit des Menstruationswechsels". Er wollte deshalb "die unangenehme Aufgabe übernehmen, die Damen rascher alt zu machen", um, wie er weiter ausführt: "durch die Kastration die Brustdrüse rascher atrophieren zu machen und dem Krebsknoten die Möglichkeit zu geben, sich in dem schrumpfenden Gewebe abzukapseln."
Jedoch wurden die ersten Ergebnisse der Ovarektomie erst im Jahre 1896 von dem Engländer S i r B e a t s o n veröffentlicht. Er berichtete von zwei Patientinnen mit einem Mamma-Carcinom, das sich nach Ovarektomie gebessert hatte. In den folgenden Jahrzehnten gab es viele Autoren, die ovarektomierten. 1905 konnte L e t t bereits von 99 Fällen berichten, bei denen er durch die Ovarektomie eine Remissionsquote von etwa 23 % erreicht hatte. D e C o u r m e l l e s führte 1922 die erste Röntgenkastration zur Behandlung des Mamma-Carcinoms durch. Bald darauf bestätigten viele experimentelle Arbeiten den Einfluß der Oestrogene auf das Krebswachstum der Mamma und der Prostata bei Mäusen und Ratten. Ebenso wurden Zusammenhänge zwischen Nebennierenfunktion und Hormonbeeinflussung des Mamma- und Prostatakrebses tierexperimentell aufgeklärt. Jetzt lag es nahe, sich neben der Ovarektomie an die Ausschaltung der Nebennieren heranzuwagen, um die krebsstimulierenden Hormone sicher zu eliminieren. Die ersten Versuche bei vier Patienten mit metastasierendem Prostata-Carcinom stammen aus dem Jahre 1945, und wurden von H u g g i n s und S c o t t durchgeführt. Doch das Nebennieren-Extrakt, das

als einzige Therapie zur Verfügung stand, reichte nicht aus, um die Patienten längere Zeit am Leben zu erhalten. Diese Fälle wurden nicht veröffentlicht. Ebenfalls unveröffentlicht blieben sieben Fälle von A t k i n s, der unabhängig von H u g g i n s 1947 partiell adrenektomiert hatte. A t k i n s wußte, daß es nötig war, total zu exstirpieren, um den Krebs zu hemmen; das war aber zu der Zeit mit dem Leben unvereinbar. So erzielte er nur bei zwei Patienten eine leichte Remission. Erst mit der Herstellungsmöglichkeit des Cortisons wurde die exstirpative Hormontherapie in Form der doppelseitigen Adrenektomie erneut in Angriff genommen (zit. nach Pyrah). Im Jahre 1951 gelang es H u g g i n s und B e r g e n s t a l, erfolgreich zu adrenektomieren.

Obwohl in den folgenden zehn Jahren bis heute weit über 1000 Adrenektomien von den verschiedensten Autoren in Amerika und Europa bei metastasierendem Mamma-Carcinom durchgeführt und veröffentlicht wurden, dürfte jeder kleine Beitrag von Beobachtungen bei dieser Methode gerechtfertigt sein durch die Unzahl ungelöster Probleme und durch die Ablehnung, die diese radikale Exstirpationsmethode bei vielen Autoren findet. (Strode/Burgess). Die totale doppelseitige Ovarektomie, kombiniert mit der totalen doppelseitigen Adrenektomie beim metastasierenden Mamma-Carcinom, ist eine rein palliative Therapie, die den unaufhaltsam fortschreitenden hoffnungslosen Fällen vorbehalten bleiben muß. Da man weiß, daß die Wirkung der Operation sich nach einiger Zeit erschöpft, muß man die Therapie erst einsetzen, wenn alles andere versagt hat, genauso wie man mit der Röntgen-Therapie oder chemischen Therapie z.B. bei den Leukämien möglichst spät beginnt. Der große Eingriff der Adrenektomie bedeutet für die Patientin nicht nur das künstliche Klimakterium mit seiner tiefgreifenden physiologischen und seelischen Umstimmung, sondern bindet die Patientin noch dazu zeitlebens an die tägliche Cortisonzufuhr. Die Therapie kann nur eine vorübergehende, oftmals allerdings über Jahre gehende Besserung bewirken. Etwa 50 bis 60 % der Mamma-Carcinome reagieren von vorneherein gar nicht auf die Ausschaltung der Hormone, sind also

nicht hormonsensibel, und bisher scheint es noch keine gesicherte Möglichkeit zu geben, vorauszusagen, ob Ovarektomie und Adrenektomie eine Remission bringen werden oder nicht. Wie schon S c h i n z i n g e r beobachtet hatte, sind gerade die jungen Frauen meist von sehr bösartigen, schnell wachsenden Krebsen betroffen, die in kurzer Zeit das Schicksal der Patientin und das ihrer Familie besiegeln. Vielleicht darf man sagen, daß diese aktiven Krebse auch am ehesten durch die Hormonausschaltung in ihrem Wachstum gehemmt oder gestört werden können. Wenn man so einer Familie mit kleinen Kindern ihre Mutter erhalten kann, sei es auch höchstens für zwei bis drei Jahre, findet der Eingriff wohl eine wirklich verantwortbare menschliche Indikation. Solche Fälle wurden bevorzugt an der Lübecker Klinik für die Adrenektomie herangezogen.

Eine zweite Möglichkeit, die 17-Ketosteroide auszuschalten, besteht in der Entfernung der übergeordneten Regulationsstelle, der Hypophyse. Die Hypophysektomie wird von Olivecrona und Luft, K.H. Bauer, Kennedy, Bulbrook, Dargent, Atkins, Forrest, Calister und vielen anderen bei metastasierendem Mamma-Carcinom teils operativ, teils durch Bestrahlung, neuerdings durch Einlegen von Radiogold, Radon oder Yttrium 90 durchgeführt. A t k i n s hat mit seinem System des "mean clinical value" die Ergebnisse seiner Adrenektomien und Hypophysektomien verglichen und fand statistisch keinen signifikanten Unterschied in der Überlebenszeit, nach der Hypophysenausschaltung aber eine etwas bessere Remissionsquote als nach Adrenektomie. Wenn auch die Methoden der Hypophysektomie im Laufe der letzten Jahre immer mehr verbessert wurden, so bleiben größere neurologische Defekte, wie z.B. Erblindungen, doch Komplikationen, mit denen man immer in einem geringen Prozentsatz zu rechnen hat (G o o d a l l). Diabetes insipidus, wenn auch meist nur vorübergehend, tritt bei 50 % der Hypophysektomierten auf (K e n n e d y, A t k i n s). Z ü l c h warnt vor den noch unübersehbaren Spätnekrosen der be-

nachbarten Hirnteile durch die Einwirkung der ionisierten Strahlen. Wenn man aber die Strahlendosis herabsetzt, um eine Schädigung des parasellären Gewebes zu vermeiden, erreicht man auch nur mangelhafte Hypophysenzerstörung und damit wieder eine niedrigere Remissionsquote (B ü t o w).
Auch die Therapie mit gegengeschlechtlichen Hormonen (Testosteron, Testosteronpropionat) bewirkt wahrscheinlich neben einem anabolen Effekt (Eiweißaufbau, Steigerung der Abwehr- und Widerstandskraft) indirekt eine Verminderung der Oestrogene insofern, als die Androgene die gonadotropen Hormone hemmen(R e i c h l e). Bei dieser Behandlung ist die Virilisierung der Patientinnen das Hauptproblem. Präparate mit weniger virilisierenden Eigenschaften scheinen in ihrer krebshemmenden Wirkung herabgesetzt zu sein (R e i c h l e, S t o n e). Im allgemeinen werden vor der Menopause Androgene und nach der Menopause Oestrogene gegeben (M a r t s).

- . -

## II. Untersuchungsmaterial und Methode

In unseren eigenen Fällen wurde die Indikation zur Adrenektomie und Ovarektomie sorgfältig und streng erwogen. Allen Patienten war vorher einseitig oder doppelseitig die Mamma amputiert. Die Generalisation mußte bei Skelett- oder Lungenmetastasen röntgenologisch, bei Lymphknoten oder Hautmetastasen histologisch nachgewiesen sein.
Vor der Operation werden die Patientinnen klinisch gründlich durchuntersucht. Es werden Röntgenbilder des Thorax und des Knochensystems angefertigt und die üblichen präoperativen Untersuchungen des Blutes (Blutbild, Blutzucker, Blutsenkungsgeschwindigkeit, Phosphatasebestimmung, Calziumspiegel, Blutelektrolyte, bei Verdacht auf abdominelle Metastasen Diastase, Bilirubin und weitere Leberfunktionsprüfungen) gemacht. Das Urincalzium wird durch den Sulkowitsch orientierend bestimmt. Es wird der Blutdruck kontrolliert und ein EKG angefertigt. Anämische Patientinnen bekommen Bluttransfusionen. Pleuraergüsse und Ascites werden mehrmals vor der Operation punktiert.

Die Patientinnen sollen in einer Sitzung doppelseitig ovarektromiert und adrenektomiert werden. Die letzten sieben

Patientinnen wurden in dieser Weise operiert, zwei von ihnen trotz vorangegangener Röntgenkastration; nur wenn schon eine richtige Ovarektomie gemacht worden war (in einem Fall), wurde nur doppelseitig adrenektomiert. Bei den ersten Patientinnen fielen die Operationskombinationen verschieden aus, es wurde einseitig, zweizeitig-doppelseitig adrenektomiert; bei Röntgenkastration oder bei Patientinnen, die schon in der Menopause waren, ohne Ovarektomie oder mit später folgender Ovarektomie. Wir glauben, daß die Operation in einer Sitzung die Patientin seelisch weniger belastet, als wenn man zunächst den Erfolg der Ovarektomie abwartet und dann erst adrenektomiert, zumal die Reaktion auf die vorangegangene Ovarektomie keine sichere Prognose für die Adrenektomie zu geben scheint. Ebenso ist es gewiss im Interesse der Patientin, beide Nebennieren nach dem Beispiel von H u g g i n s und P y r a h in derselben Sitzung herauszunehmen. Nach unseren Erfahrungen gab es nie Komplikationen durch die lange Dauer der Operation oder durch einen zu plötzlichen Cortison-Entzug, dem ja durch die sorgfältige vorherige Substitution vorgebeugt ist. Es wird in endotrachealer Evipan-Curare-Lachgas-Narkose operiert. Zunächst erfolgt als Voroperation die Ovarektomie beiderseits in typischer Weise durch untere, mediane Laparatomie. Anschließend wird die rechte, dann die linke Nebenniere in posterolateraler Lage entfernt. Es muß darauf hingewiesen werden, daß diese Lagerung bei bestehenden osteoclastischen Wirbelmetastasen gefährlich sein kann (P y r a h / S m i d d y, G a l a n t e). Nach einem Flankenschnitt rechts mit subperiostaler Resektion der zwölften und elften Rippe wird die Nierenfettkapsel über dem cranialen Pol der rechten Niere gespalten, die Niere caudalwärts gezogen und die caudale Kante der Nebenniere dargestellt. Die Gefäßverbindungen der medialen Nebennierenkante zur Vena cava werden zwischen Klips durchgetrennt, hierauf die Cava übersichtlich freigelegt und mit Haken medialwärts gezogen. Es muß sorgfältig darauf geachtet werden, die Cava nicht zu verletzen, was um so leichter mög-

lich ist, je kürzer die Gefäßverbindungen sind. Die Nebenniere wird mit einer Lungenfaßzange leicht vorgezogen und vollends von ihren Verbindungen gelöst. Ein Drain im Nebennierenlager wird zu einer besonderen Öffnung herausgeleitet. Nach einer Naht der Nierenfettkapsel wird die Wunde schichtweise verschlossen. Die Patientin wird auf die rechte Seite umgelagert, und nun wird die linke Nebenniere in gleicher Weise exstirpiert. Bei einer durch Metastasen vergrößerten Leber kann die Adrenektomie rechts sehr erschwert sein. Nicht immer waren Pleuraverletzungen zu vermeiden, die aber jedesmal komplikationslos vernäht werden konnten. Während der Operation werden Blutkonserven und Arterenol für den Fall einer starken Blutdrucksenkung bereitgehalten.

Die Mortalität der Adrenektomie ist bei den verschiedenen Operateuren sehr unterschiedlich gewesen. B l o c k hatte unter seinen 27 Fällen keinen postoperativen Tod innerhalb von 30 Tagen. H e l l s t r ö m und H u g g i n s geben 3 - 4 % postoperative Mortalität an, C a d e dagegen 13,6 %. Von unseren zwölf Patientinnen starb eine drei Tage post operationem an einer massiven Lungenembolie. Es ist erstaunlich, wie gut die Operation im allgemeinen überstanden wird, um so erstaunlicher, da sich die Patientinnen in der Regel in stark reduziertem Allgemeinzustand befinden. Das wird auch mit Nachdruck von vielen Autoren betont (Huggins/Dao, Ehlers, Pyrah, Bowners).
Zwei Tage vor der Operation wird die Cortisonsubstitution eingeleitet nach dem Schema von P y r a h (1956):

2 Tage vor der Operation:

| | | |
|---|---|---|
| Cortisonacetat | 50 mg | alle 6 Stunden intramusculär |
| Cortiron (DOCA) | 3 mg | intramusculär |
| Kochsalz | 3 g | oral |

1 Tag vor der Operation:

| | | |
|---|---|---|
| Cortisonacetat | 50 mg | alle 6 Stunden intramusculär |
| Cortiron | 3 mg | intramusculär |
| Kochsalz | 3 g | oral |

Tag der Operation:

| | | |
|---|---|---|
| Cortisonacetat | 200 mg | intramusculär 1 Std. v.d.Op. |
| | | und |
| Cortiron | 50 mg | alle 4 Stunden intramusculär |
| | 5 mg | intramusculär |

1 Tag nach der Operation:

| | | |
|---|---|---|
| Cortisonacetat | 50 mg | alle 6 Stunden intramusculär |
| Cortiron | 5 mg | intramusculär |
| Kochsalz | 3 g | oral |

2.Tag nach der Operation:

| | | |
|---|---|---|
| Cortisonacetat | 50 mg | alle 6 Stunden intramusculär |
| Cortiron | 3 mg | intramusculär |
| Kochsalz | 3 g | oral |

3.bis 6.Tag nach der Operation:

| | | |
|---|---|---|
| Cortisonacetat | 50 mg | alle 12 Stunden oral |
| Cortiron | 3 mg | intramusculär |
| Kochsalz | 3 g | oral |

nach dem 6.postoperativen Tag:

| | | |
|---|---|---|
| Cortisonacetat | 25 mg | zweimal täglich oral. |

- . -

Das beste Kriterium für eine ausreichende Erhaltungsdosis ist das subjektive Wohlbefinden der Patientin. (P y r a h, H u g g i n s). Lange bevor ein Cortisonmangel sich durch Sinken des Blutdruckes und des Blutzuckers und Verschiebungen im Wasser-Salz-Haushalt bemerkbar macht, geht es den Patientinnen schlecht (H u g g i n s).
Das Cortison kostet bei einer Erhaltungsdosis von täglich 50 mg 130 DM im Monat. Die Kostenfrage ist vor der Operation unbedingt zu klären. Nur selten übernimmt eine Kasse auf die Dauer die Kosten. Glücklicherweise ist bisher keine für nötig befundene Adrenektomie an diesem Punkt gescheitert. Bei der Entlassung muß der Patientin ausdrücklich gesagt werden, wie gefährlich es ist, die Cortisonzufuhr, aus welchem Grund auch immer, zu vernachlässigen, wie eine

unserer Patientinnen es getan hat. Aus Geldmangel hatte sie eine Weile immer nur 10 mg Cortison täglich eingenommen, obwohl sich der Cortisonmangel sofort durch unerträglich starke Kopfschmerzen und Mattigkeitsgefühl bemerkbar gemacht hatte. Nach einer ambulanten Vorstellung konnte die Patientin für eine Weile auf Depot-Cortison umgestellt werden; später wurde ihr ein tägliches Cortisonquantum von 50 mg in Tablettenform zugesichert. Die Patientin, eine junge Indonesierin, die damals weder Englisch noch Deutsch gut verstehen konnte, und der die Bedrohlichkeit des Cortisonmangels daher anscheinend nicht ganz klar geworden war, wurde später noch einmal mit einer Addisonkrise in somnolentem Zustand eingeliefert. Die Patientin war drei Tage vor der Klinikaufnahme mit akut einsetzenden Nierenschmerzen, Übelkeit und Erbrechen erkrankt. Wegen des Brechreizes hatte sie ihr Cortison nicht mehr eingenommen. Zu dem dadurch hervorgerufenen Cortisonmangel kam noch ein sekundärer Cortisonmangel, hervorgerufen, wie sich später herausstellte, durch eine linksseitige Steinpyelitis, die wie jede Infektion einer zusätzlichen Cortisonzufuhr bedurft hätte. Die Patientinnen müssen also bei der Entlassung energisch darüber aufgeklärt werden, daß die Erhaltungsdosis bei jedem Infekt, bei jedem Unfall, selbstverständlich bei jeder kleinsten Operation, sei es auch nur eine Zahnextraktion, erhöht werden muß. Immer wieder berichten Autoren von kleineren oder größeren Zwischenfällen bei adrenektomierten Patientinnen. A t k i n s berichtet von drei Todesfällen Adrenektomierter nach Knochenbrüchen, die kein zusätzliches Cortison erhalten hatten. C a d e, G a l a n t e und E h l e r s schlagen deshalb vor, jede Patientin, wenn sie die Klinik verläßt, mit einer Karte zu versehen, auf der steht, daß sie total adrenektomiert ist und daß die Erhaltungsdosis von 50 mg Cortison täglich unter den oben erwähnten Umständen erhöht werden muß. Diese Karte sollte die Patientin immer mit ihrem Ausweis bei sich tragen.

- . -

## III. Die einzelnen Fälle

1.Frau Schl. (Kr.Reg.Nr.6101/59), 46 Jahre alt, hatte etwa ein Jahr lang leichte Beschwerden an der linken Brust gehabt - eine undeutliche Resistenz wurde für eine unverdächtige Mastopathie gehalten - bis man sich im September 1958 zur Ablatio mammae entschloß. Histologisch wurde ein teils tubuläres, teils medulläres, solides, jedoch vorwiegend scirrhöses Carcinom diagnostiziert. Nicht nur in der Achselhöhle, sondern entlang des ganzen Latissimus dorsi wurden bei der Operation Lymphknotenmetastasen gefunden. Die Patientin wurde in Serien nachbestrahlt. Neun Monate später machten sich multiple erhaben gerötete, linsengroße Knötchen im Bereiche der Amputationsnarbe bemerkbar. Eine Probeexzision ergab tubulär-scirrhöse Hautmetastasen. Nach einer erfolglosen Bestrahlungsserie erklärte sich die Patientin mit der doppelseitigen Ovarektomie und Adrenektomie einverstanden. Die Patientin befand sich noch in gutem Allgemeinzustand und hatte bis auf die sehr schmerzhaften Hautmetastasen keine Beschwerden. Die Operation verlief zunächst komplikationslos. In der dritten Nacht nach der Operation bekam die Patientin ganz plötzlich einsetzende Atemnot. Kurz darauf kam sie unter dem Bilde eines akuten Herz-Kreislauf-Versagens ad exitum. Danach müßte es sich mit aller Wahrscheinlichkeit um eine massive Lungenembolie gehandelt haben. Die Sektion wurde von den Angehörigen verweigert.

2.Frau G. (Kr.Reg.Nr.9847/59) wurde im Februar 1958, im Alter von 53 Jahren, wegen eines handflächengroßen, ulzerösen Carcinoms die linke Mamma amputiert, nachdem sie zehn Monate lang wechselnde Beschwerden damit gehabt hatte. Histologisch konnte ein Carcinom von eher plattenepithelialem Charakter nachgewiesen werden und Metastasen des

gleichen Carcinoms in den Lymphknoten der Achselhöhle. Röntgenologisch fand man schon zu der Zeit mehrere verdächtige, erbsengroße Rundschatten beiderseits in der Lunge. Die Patientin wurde ausgiebig bestrahlt. Die Verschattungen nahmen während des Klinikaufenthaltes der Patientin zu. Im Oktober desselben Jahres bekam die Patientin heftige Schmerzen im Rücken und in der Schulter. Röntgenologisch wurden osteolytische Metastasen im rechten Schultergürtel, in einigen Wirbeln und im linken Femur gefunden; die Lungenschatten hatten sich vergrößert. Nachdem sich die Schmerzen durch Bestrahlung nur wenig gebessert hatten, wurde im Januar 1959 die doppelseitige Adrenektomie durchgeführt. Die Patientin war kurz nach der Operation für einige Tage beschwerdefrei, dann aber verschlechterte sich ihr Zustand rapide, und sie starb 30 Tage nach der Operation an Herz-Kreislauf-Versagen. Bei der Obduktion fanden sich Lungen-, Leber-, Nieren- und Knochenmetastasen, ein Lungenödem und Herzdilatation.

3.Frau K. (Kr.Reg.Nr.11070/60) wurde im Jahre 1947 im Alter von 43 Jahren wegen einer krebsverdächtigen Mastopathia chronica fibrosa rechts die Mamma amputiert, 1954 - nach sieben Jahren - machten sich rechts supraclaviculär und links am Hals Knoten bemerkbar. Die linke Brust war schmerzhaft und hart. Die Knoten, die sich histologisch als Metastasen eines Mamma-Carcinoms erwiesen, und die linke Mamma wurden entfernt. Aber auch in dieser linken Mamma konnte wieder nur eine Mastopathia chronica fibrosa gefunden werden. Die Patientin wurde ausgiebig nachbestrahlt. Nach drei weiteren Jahren trat erstmalig Ischias auf. Röntgenologisch wurden osteoplastische Metastasen aber erst ein Jahr später in einigen Wirbeln, in Becken und Kreuzbein gefunden. Im Laufe des nächsten Jahres verschlimmerten sich die Schmerzen. Im Dezember 1959 wurde die Patientin bettlägerig. Im Januar 1960 wurde bei der nun 56jährigen Patientin die doppelseitige Ovarektomie und Adrenektomie ausgeführt. Die vorherige röntgenologische Untersuchung hatte eine teils osteoplastische, teils osteoclastische Metastasierung des

ganzen Beckens, vieler Wirbel und der rechten Tibia gezeigt. Der Zustand der Patientin besserte sich nach der Operation nicht entscheidend. Während ihr subjektives Befinden schwankte und häufig außerordentlich gut war, nahmen die Metastasen in allen Knochen deutlich zu. Die Patientin bekam ein lahmes Gefühl in den Beinen. Dann begann sie zu erbrechen, was trotz parenteraler Cortisonverabfolgung, trotz normaler Elektrolytwerte im Blut durch kein Medikament beeinflußt werden konnte. Die Patientin brauchte Tag und Nacht schmerzstillende Mittel. Genauso wie der Krebs ungewöhnlich lange gebraucht hatte, um sich zu manifestieren und Metastasen zu machen, so dauerte es noch sieben Monate nach der Adrenektomie, bis die Patientin starb. Es ist nicht zu beurteilen, ob die Adrenektomie die Überlebenszeit der Patientin noch verlängert hat. Die teils osteoplastische, teils osteoclastische generalisierte Knochenkarzinose konnte durch die Sektion bestätigt werden.

4.Frau Th. (Kr.Reg.Nr.880/57) wurde 1954 wegen eines Mamma-Carcinoms rechtsseitig amputiert und nachbestrahlt. Gegen Ende des Jahres 1956 bekam die Patientin eine Rippenfellentzündung rechts; die rechte Thoraxhälfte wurde bestrahlt. Im Februar 1957 begannen Schmerzen in der linken Mamma. Im April 1957 kam Frau Th. in die Klinik mit ausgedehnter, sich zusehends ausbreitender carcinomatöser Infiltration und lenticulärer Aussaat über die ganze linke Thoraxseite, die sich in der Folgezeit auch nach rechts ausbreitete. Die histologische Untersuchung einer Probeexzision zeigte Nester von nekrotisierendem kleinzelligem, dysplastischem Krebsgewebe. Eine Röntgenbestrahlung wurde schlecht vertragen, bewirkte jedoch einen gewissen Rückgang der derben Infiltration. Wegen der starken Schmerzen wurde im Juni nach entsprechender Vorbereitung die Adrenektomie erst links, dann rechts durchgeführt. Die Patientin überstand beide Operationen gut und war danach etwa drei Wochen lang beschwerdefrei. Man hatte den Eindruck, als ob der Cancer en cuirasse zumindest nicht weiter fortschritt. Dann setzten

plötzlich wieder heftige Schmerzen ein, die krebsige Durchsetzung der Haut begann erneut, und es zeigte sich ein zunehmender Verfall. Sieben Wochen nach der Adrenektomie starb die Patientin unter den Zeichen des Herz-Kreislauf-Versagens. Bei der Sektion zeigte es sich, daß der Krebs bereits das sternum und die Rippen befallen hatte. Außerdem fanden sich Lungen- und Leber-Metastasen.

5. Bei Frau Sch. (Kr.Reg.Nr.7273/54) wurde 1951 im Juni wegen eines vielfach scirrhös wachsenden, tubulären Carcinoms eine Ablatio mammae links durchgeführt. Drei Jahre später, im Juli 1954, bekam die Patientin zunehmend Schmerzen an der Wirbelsäule und in den Beinen. Mit starken Miktionsbeschwerden und Obstipation wurde die Patientin im August leicht stuporös in die Klinik eingeliefert. Es wurden röntgenologisch ausgedehnte Metastasen der Rippen diagnostiziert, man fand eine Hydronephrose rechts, blutigen Stuhl und druckempfindliche Tumoren im Oberbauch. Im September wurde die Adrenektomie rechts durchgeführt. Die Patientin war zu der Zeit 57 Jahre alt. Frau Sch. erholte sich erstaunlich schnell, wurde lebhafter, beweglich und dem Leben wieder zugewandt. Weitgehend beschwerdefrei konnte Frau Sch. im Oktober entlassen werden. Dieses beschwerdefreie Intervall dauerte jedoch nicht länger als sechs Wochen. Die Patientin bekam wieder starke Schmerzen in den Beinen und im Unterbauch, Oligurie, Anurie. Sie starb 14 Tage später im Coma uraemicum. Neben einer ausgedehnten retroperitonealen Krebsplatte, die auf beiden Seiten auch die Ureteren und das Nierenbecken infiltriert hatte, fand man bei der Sektion Metastasen der Leber, Lunge und der Knochen.

6. Frau Z. (Kr.Reg.Nr.11796/60) wurde im September 1959 linksseitig mammaamputiert, als das teils tubuläre, teils stark scirrhöse Carcinom bereits weitgehend in die Achsel-Lymphknoten metastasiert hatte. Die Patientin wurde nachbestrahlt. Kurz darauf begannen Kreuzschmerzen und Beschwerden beim Gehen in beiden Beinen. Bei einer röntgenologischen Untersuchung zwei Monate nach der Mamma-Amputation fand sich

bereits, daß fast das ganze Skelet aufs Dichteste von Metastasen durchsetzt war. In diesen zwei Monaten hatte die Patientin zehn kg an Gewicht abgenommen. Als die Patientin im Januar 1960 wieder in die Klinik kam, zeigten mehrere Rippen Spontanfrakturen. Die Patientin konnte nicht mehr gehen. Im Februar 1960 wurde die doppelseitige Ovarektomie und Adrenektomie durchgeführt. Dabei fand man auch schon paraaortale Lymphknoten-Metastasen und Leber-Metastasen. Nach der Adrenektomie trat für sieben Wochen wechselnde, subjektive Besserung ein. Die Patientin hatte nur noch gelegentlich Schmerzen und konnte ohne Stock gehen, verbrachte jedoch die meiste Zeit im Bett. Röntgenologisch wurde eine langsame Zunahme aller Knochenmetastasen festgestellt, jetzt schienen die osteoplastischen Metastasen im Gegensatz zu vorher zu überwiegen. Plötzlich ging es der Patientin sehr schlecht. Sie konnte sich vor Schmerzen nicht rühren und starb vier Tage darauf im Alter von 40 Jahren. Aus dem Obduktions-Befund ist hervorzuheben, daß eine vorwiegend osteoplastische Knochen-Carcinose gefunden wurde.

7. Frau M. (Kr.Reg.Nr.7297/58) wurde im März 1952 wegen einer Mastopathia chronica fibrosa mit Entwicklung eines scirrhösen Krebses linksseitig mammaamputiert und nachbestrahlt. Drei Jahre später, 1955, machte sich ein schnellwachsender, schmerzhafter Knoten in der rechten Mamma bemerkbar, außerdem kleine Knoten im Bereich der linken Narbe. Es wurde ein tubulär-drüsiges, stark scirrhös wachsendes Carcinom durch eine Probeexcision diagnostiziert und eine Ablatio Mammae rechts durchgeführt. Prophylaktisch wurde eine Röntgen-Kastration angeschlossen und beide Thoraxseiten ausgiebig nachbestrahlt, nachdem die Röntgen-Kastration zunächst keinen Rückgang der Hautmetastasen links bewirkt hatte. Drei Jahre später, 1958, erkrankte die Patientin an einer Rippenfellentzündung. Ein sanguinolenter Pleura-Erguß, der einige Zeit darauf punktiert wurde, enthielt Tumorzellen. Die Patientin befand sich in stark

reduziertem Allgemeinzustand. Die linke Amputations-Narbe zeigte multiple, etwa bohnengroße, schmerzhafte Knötchen. Bei der 49jährigen Patientin wurde die doppelseitige Adrenektomie gemacht, und damit eine knapp 14 Tage dauernde, aber diesmal auch objektiv sichtbare Remission erzielt. Neben einer Besserung des Allgemeinzustandes konnte in dieser Zeit ein vollständiger Rückgang der Haut-Metastasen beobachtet werden. Der linksseitige Pleura-Erguß hingegen zeigte keine Rückbildungs-Tendenz und mußte weiterhin abpunktiert werden. Die Patientin verstarb unter dem Bilde eines Herz-Kreislauf-Versagens, nachdem sich zwei Tage vorher noch eine Pyelonephritis und eine ausgedehnte linksseitige Oberschenkel-Venenthrombose, die bis ins Becken reichte, ausgebildet hatten, die durch die Sektion bestätigt werden konnten. Es wurden außer in der Thoraxhaut und der linken Pleura reichlich Metastasen links retroperitoneal gefunden.

8. Bei Frau S. (Kr.Reg.Nr.5399/59 wurde die Mamma-Amputation im Alter von 45 Jahren durchgeführt. Obschon ein Carcinom in der entzündlich infiltrierten Mamma nicht sicher diagnostiziert werden konnte, hatte man stark krebsdurchsetzte Lymphknoten in der Axilla gefunden und sich deshalb zur Amputation entschlossen. Die Patientin wurde lange Zeit nachbestrahlt, und als sich ein Jahr später links supraclaviculär verdächtige Knoten bemerkbar machten, wurde eine Röntgen-Kastration vorgenommen. Im Laufe des Jahres 1958, zwei Jahre nach der Mamma-Amputation, bildete sich allmählich eine sehr schmerzhafte Gewebsverhärtung im Bereich der linken Hals- und Thoraxseite aus, die sich durch eine Probeexcision histologisch als carcinomatös erwies. Es fanden sich auch verhärtete Knoten im Nacken und röntgenologisch Aufhellungen am linken Os parietale. Da es trotz Bestrahlung immer wieder zu starken Schmerzen kam und der Zustand schließlich als der eines cancer en cuirasse zu bezeichnen war mit Lymphstauung und Paraesthesien der linken Hand, was der Patientin unerträgliche Beschwerden machte, entschloß man sich zur doppelseitigen Ovarektomie und Adrenektomie im Jahre 1959. Die Patientin fühlte sich nach dem Eingriff zunehmend wohler.

Die Induration der Hautmetastasen erschien verringert. Diese Remission dauerte nur drei Wochen, dann breiteten sich die Hautinfiltrationen weiter auf die rechte Thorax-Hälfte aus. Nach einer ständigen Zunahme der Schmerzen und Ausbildung jetzt auch eines Wangen-Oedems neben dem des linken Armes, Migräne, Erbrechen und einer Lungenentzündung kam es noch einmal zu einer dreiwöchigen Remission. Die Patientin starb etwa fünf Monate nach der Adrenektomie. Sie wurde nicht seziert.

9. Bei Frau Pr. (Kr.Reg.Nr.44/59) war im Juli 1958 die rechtsseitige Ablatio mammae durchgeführt, wegen eines tubulär-drüsigen, scirrhös wachsenden Carcinoms. Die Patientin wurde nachbestrahlt. Schon im August desselben Jahres mußte man Verdacht auf Knochen-Metastasen haben, die sich durch rheumatische Beschwerden anzeigten. Im Januar 1959 wurden röntgenologisch osteoklastische Metastasen im ganzen Becken und rechten Femur nachgewiesen und daraufhin die doppelseitige Ovarektomie und Adrenektomie durchgeführt. Die Patientin war zu der Zeit 39 Jahre alt. Bei der Ovarektomie wurden Leber-Metastasen entdeckt. Nach der Operation erholte sich die Patientin schnell, die Schmerzen verschwanden ganz. Die Patientin nahm an Gewicht zu, drei Monate lebte sie wie ein gesunder Mensch und arbeitete den ganzen Tag in ihrem Schlachterladen. Röntgenologisch konnte man eine Rückbildung der diffusen Beckenknochen-Metastasierung und eine deutliche Verkleinerung der Femur-Metastasen rechts in der Nähe des Knies beobachten. Nach dieser guten Remission von über drei Monaten kam es zu einem plötzlichen, vielleicht hormonellen Zusammenbruch. Anhaltendes Erbrechen, Kraftlosigkeit, Appetitlosigkeit und Schwindel hatten den Hausarzt veranlaßt, die Patientin wieder einzuweisen. Der Blutchlor-Spiegel war mit 308 mg % erniedrigt und der Blutdruck mit 85/60 auffallend hypoton. Kollapsneigung und Schwindel besserten sich nach Injektion von 50 mg Decortin und 20 $cm^3$ NaCl intravenös und am Tage darauf war die Patientin ohne Beschwerden wohlauf. Trotz

täglicher Injektion von zweimal 50 mg Cortison kam es in den folgenden Tagen häufiger zu praekollaptischen Zuständen mit Vorhof-Flimmern. Zwischendurch stand die Patientin auf. Es ging ihr sehr gut. Eine Woche nach der Aufnahme erwachte die Patientin nachts plötzlich mit heftigen Angstgefühlen und verstarb nach wenigen Minuten in einem nicht beherrschbaren Kollaps. Bei der Obduktion wurden überwiegend sklerosierende, aber auch osteoklastische Knochen-Metastasen gefunden.

10. Frau B. (Kr.Reg.Nr.6938/60) wurde im Oktober 1958 im Alter von 27 Jahren linksseitig mammaamputiert und nachbestrahlt. Im November 1958 machte der gleiche Operateur prophylaktisch eine Ovarektomie. Im September 1959 traten Gehbeschwerden auf, die bald so zunahmen, daß die Patientin bettlägerig wurde. Röntgenologisch fanden sich ausgedehnte osteoklastische Herde des ganzen rechten Hüftbeines bis zum Trochanter und Sitzbein. Im November 1959 wurde die doppelseitige Adrenektomie ausgeführt, nachdem die rechte Hüfte ausgiebig bestrahlt worden war. Vorsichtig wurde nach der Operation mit Gehübungen begonnen. Vier Wochen nach der Adrenektomie konnte die Patientin beschwerdefrei die Klinik verlassen. Bei der Kontroll-Untersuchung im Januar 1960 sah die Patientin wohl aus. Sie hatte zuhause ihren Haushalt mit zwei kleinen Kindern ohne Beschwerden versorgen können. Röntgenologisch wurde eine Zunahme des Kalksalzgehaltes im osteolytischen Bezirk des rechten Hüftbeines gefunden. Zur Sicherheit wurde noch eine zweite Bestrahlungsserie auf die Hüfte gegeben. Nach einem beschwerdefreien Intervall von neun Monaten bekam Frau B. Rückenschmerzen und Schmerzen in der Schulter, die sie bei der Arbeit stark behinderten. Röntgenologisch ließ sich eine weitgehende Osteolyse des vierten Lendenwirbels darstellen und eine Vergrößerung der Aufhellung im Oberarm und Acromion, die auch schon zur Zeit der Adrenektomie metastasenverdächtig erschienen war. Die Patientin mußte erneut stationär aufgenommen werden. Jetzt nahmen die Knochenmetastasen ständig zu. Im Januar 1961 konnte die Patientin das Bett nicht mehr verlassen und starb Ende März 1961. Der Sektionsbericht ergab eine hochgradige Metasta-

sierung in das Skelettsystem, im Hals- und Brustbereich vorwiegend osteoplastische, im unteren Lendenbereich osteoklastische Metastasen, ferner eine Lymphangiosis carcinomatosa der Lungen, Hirn- und Lebermetastasen.

11. Fräulein H. (Kr.Reg.Nr. 3829/60) mußte im August 1958 wegen eines großzelligen Mamma-Carcinoms rechts, ein Dreivierteljahr später, im April 1959, wegen eines tubulären Mamma-Carcinomes links amputiert werden. Sie wurde jeweils nachbestrahlt. Im Juli 1959 kam es zu einer histologisch gesicherten lenticulären Aussaat auf der Brusthaut. Die doppelseitige Ovarektomie und Adrenektomie wurde bei der 40jährigen Patientin daraufhin ausgeführt. Postoperativ bildeten sich die Haut-Metastasen vollkommen zurück. In den zwei Jahren seit der Adrenektomie geht es der Patientin sehr gut. Außer den sechs Klavierstunden, die sie täglich gibt, hilft sie auch im Haushalt ihrer Eltern mit. Die letzte Kontrolle im Juni 1961 ergab keinen Anhalt für ein Rezidiv oder Metastasen. Die Substitutionsdosis von 50 mg Cortison täglich mußte während einer Grippe und eines Erysipels vorübergehend erhöht werden. Auch bei der Kontrolle im Oktober 1961 war die Patientin metastasenfrei. Es ging ihr subjektiv sehr gut.

12. Frau He. (Kr.Reg.Nr.9086/59) wurde im Alter von 38 Jahren im November 1956 wegen eines rechtsseitigen Mamma-Carcinoms amputiert und nachbestrahlt. Schon ein halbes Jahr danach bekam sie Husten. Es wurden am Hals Knoten tastbar. In vier Monaten nahm die Patientin sieben kg ab. Als sie schließlich im September 1958 in die Lübecker Klinik kam, war sie in einem erbärmlichen, hochgradig kachektischen Zustand. Sie litt an schwerem Husten, Atemnot, fortwährendem Brechreiz und unregelmäßigen Genital-Dauerblutungen. Ihre Leber war handbreit vergrößert, derb und druckschmerzhaft. Eine Pleurapunktion rechts ergab einen sanguinolenten Erguß. Der Knoten am Hals war pflaumengroß geworden, die Probeexzision bestätigte eine Lymphknotenmetastase eines stromareichen, tubulär-drüsigen Krebsgewebes. Man mußte die Patientin als nahezu moribund bezeichnen. Am 1.Oktober 1958 wurde die

doppelseitige Adrenektomie und wenig später die doppelseitige Ovarektomie durchgeführt. Bei diesen Operationen wurde eine ausgedehnte Carcinose des Peritoneums und des großen Netzes mit Aszites, Leber-, Ovarial- und Nebennierenmetastasen gefunden. Die Patientin erholte sich schnell nach den Operationen und hatte bei ihrer Entlassung Mitte November schon einige Kilogramm an Gewicht zugenommen. Röntgenologisch konnte eine Verkleinerung des Pleureergusses nachgewiesen werden, sie litt nicht mehr an Husten und Atemnot. Die Leber war nur noch wenig tastbar. Im Laufe der zweieinhalb Jahre seit der Adrenektomie haben sich keine weiteren Beschwerden durch neue Metastasen eingestellt. Es geht der Patientin gut. Sie kann ohne Einschränkung als Mutter von drei Kindern ihren häuslichen Pflichten nachgehen. Eine Kontrolluntersuchung im Oktober 1961 brachte keinen Anhalt für ein Rezidiv oder Metastasen. Die Remission nach der Adrenektomie währt bei dieser Patientin also schon 3 Jahre.

- . -

## IV. Ergebnisse

Praktisch ist man kaum in der Lage, Therapieergebnisse bei Krebskranken untereinander zu vergleichen, weil die Reaktionen in jedem Fall weit mehr vom Individuum selbst, vom Wesen des Krebses, seiner biologischen Dynamik, seinem Milieu und seinem Stadium abhängt als von der angesetzten Therapie (J. C h a n d l e r S m i t h, M c K i n n o n). Immer wieder werden Vergleichsgrundlagen gesucht, wie z.B. in Form der UICC-Stadieneinteilung des Krebses (F i s c h e r) oder wie in A t k i n s "mean clinical value", Versuche, die unmöglich allen Faktoren bei einer Auswertung Rechnung tragen können und daher immer wieder unbefriedigend sind.

Außerdem muß man bedenken, wenn man darangeht, Ergebnisse einer solchen Therapie auszuwerten, daß es beim Krebs durchaus Spontanremissionen gibt. Sehr bekannt ist die Abheilung histologisch gesicherter Blasenkrebse nach Harnleiter-Darmanastomosen, wenn also der Urin mit dem Tumor nicht mehr in

örtliche Berührung kommt; ebenso sah man nach galleableitenden Umgehungsanastomosen über einjährige Remissionen bei Pankreaskopfkrebsen. Um ein konkretes Beispiel zu geben: Es gab vor einigen Jahren in der Lübecker Klinik eine Patientin (Kr.Reg.Nr.19023/56), bei der es vier Jahre nach der Ablatio mammae wegen Carcinom zu einer allgemeinen Metastasierung besonders in der Wirbelsäule gekommen war. Die Patientin konnte nur noch liegen, hatte ein unvollständiges Querschnittssyndrom, unerträgliche Schmerzen und konnte kaum noch Nahrung zu sich nehmen. Nach vier Wochen weiterer Verschlechterung bekam sie ohne Therapie plötzlich wieder Appetit, verlangte zu sitzen, lernte wieder gehen und stehen und verließ nach vier Wochen subjektiv gesund die Klinik. Die Remission hat einige Monate angehalten.

Immer wieder werden in der Literatur einzelne Fälle solcher spontanen Remissionen bei allen Krebsformen beschrieben. (L e w i n, W. B o y d, T h u r m). Ebenso kennt man unerklärliche, plötzliche Verschlechterung des Krebsablaufes (Gwen H i l t o n). Die Tatsache, daß es spontane Remissionen und spontane Exazerbationen bei der Krebskrankheit gibt, macht die Beurteilung aller Behandlungsergebnisse sehr schwer.
Sehr selten war man in der Lage, eine Ursache für die Spontanremission zu finden. Wo sie beim Mamma-Carcinom mit metastatischer Durchsetzung der Ovarien, der Nebennieren oder der Hypophyse einherging, glaubte man einen neuen Beweis für die Folgerichtigkeit der exstirpativen endokrinen Therapie zu sehen (P y r a h, K e n n e d y, D e l a r u e, L u m b / M a c k e n z i e).
Zwölf Patientinnen wurden in den vergangenen sechs Jahren adrenektomiert. Heute leben noch zwei von ihnen. Ihre Überlebenszeit beträgt 27 und 36 Monate; sie befinden sich in subjektiver und objektiver Remission. Von den übrigen zehn Patientinnen starb eine an einer postoperativen Lungenembolie, eine weitere Patientin ohne jede subjektive, geschweige denn objektive Besserung 30 Tage nach der Opera-

tion. Bei allen anderen Patientinnen konnte wenigstens eine vorübergehende, wenn oft auch nur kurzdauernde Abnahme der Beschwerden und damit eine mehr oder weniger deutliche, subjektive Besserung des Allgemeinzustandes beobachtet werden; drei von ihnen zeigten zusätzlich eine geringe objektive Remission. Eine Beschleunigung des Krebsablaufes nach Adrenektomie, wie sie bei W i l s o n et al. in vier Fällen und bei S t o n e geschildert wird, konnte hier nicht sicher beobachtet werden.

Als subjektive Besserung werden bezeichnet: Verschwinden der Schmerzen, der Schlaflosigkeit, wiedergewonnene Beweglichkeit, gehobene Stimmung (Cortison-Effekt?), eine Einschränkung der Abhängigkeit von Medikamenten; als objektive Besserung: sichtbarer Rückgang der Hautmetastasen; von Pleuraergüssen oder Aszites und Lungenherden, röntgenologisch nachgewiesen; Kleinerwerden einer metastatisch vergrößerten Leber; Rückentwicklung von Paresen; Gewichtszunahme; Abnahme der Blutsenkungsgeschwindigkeit; röntgenologisch sichtbare Rekalzifikation von Skelettmetastasen; die meist damit verbundene Reaktion der alkalischen Phosphatase oder das von P e a r s o n angegebene Absinken der Urin-Calzium-Werte.

Eine weitere Möglichkeit, objektive Remissionen von der geschilderten Art und Weise zu erhärten und näher zu untersuchen, wäre die Autopsie, wenn einmal eine Patientin, die sich in Remission befände, plötzlich stürbe. Jedoch wurde hier ebenso auf die Sektionen der Patientinnen Wert gelegt, die nach erneutem Ausbruch ihrer Metastasen starben. Bei zwei Patientinnen konnte so bei der Sektion noch die allgemeine sklerosierende Umwandlung der meisten vorher osteolytischen Knochenmetastasen vor Augen geführt werden.

## V. Vergleich mit den Ergebnissen anderer Autoren und Diskussion

Eine Überlebenszeit von 36 Monaten bildet kein Paradebeispiel in der Geschichte der Adrenektomie. Bei H u g g i n s lebten 14 % der Patientinnen länger als drei Jahre, zwei Patientinnen noch 66 Monate nach der Adrenektomie. N e l s e n / D r a g s t e d t erlebten eine Überlebenszeit von mehr als sechs (sieben) Jahren. Obwohl generell gesagt werden kann, daß die Länge der Überlebenszeit ein Kriterium ist für das Ergebnis der Adrenektomie - die postoperative Lebensdauer der Patientinnen mit Remission ist in der Regel länger als die der Patientinnen ohne Remission (H e l l s t r ö m, B l o c k) - muß die Art und Weise der Remission wesentlich höher bewertet werden, und als befriedigend kann nur eine Remission gelten, die der Patientin ermöglicht, wieder ein relativ normales Leben zu führen (B r i n k l e y / P i l l e r s). Andere Autoren grenzen die Remission zeitlich ab, indem sie z.B. nur eine objektive Remission, die länger als zwei Monate nach der Adrenektomie bestand, in ihren Tabellen erscheinen lassen (L i p s e t t / P e a r s o n, B l o c k, D a r g e n t). Die persönlichen Variationen der Autoren in der Definition ihrer Remissionsquoten müssen bei jedem Vergleich berücksichtigt werden.

Um die Hormonabhängigkeit oder Unabhängigkeit eines Krebses und jede etwaige sichtbare oder meßbare Veränderung nach der Adrenektomie zu erfassen, wurde bei den vorgelegten zwölf Fällen die geringste Schrumpfung einer Hautmetastase als objektive Remission verzeichnet.

| Autoren | Fallzahl | Remission | Definition d. Rem. |
|---|---|---|---|
| Huggins 57 | 100 | 40 % | obj. Regreß |
| Block 60 | 27 | 45,2 % | obj. Remission über 2 Monate |
| Hellström 59 | 243 | 52 % | Arrest - Regreß |
| Cade 55 | 56 | 60 % | subj. + obj. Remissionen |
| Nelsen/ Dragstedt 61 | 24 | 58 % | obj. Remission, mindestens 6 Monate |

Da die Remissionsquote von 58 % (Nelsen/Dragstedt), 52 % (H e l l s t r ö m), 41 % (H u g g i n s) oder 45 % (B l o c k) bei der Art des Grundleidens als ultima ratio zwar leidlich, bei einem so schweren Eingriff wie der Adrenektomie aber doch klein ist, ist es ein begreifliches Anliegen, aus den verschiedenen Krankheitsfaktoren diejenigen herauszufinden, die den Erfolg der Adrenektomie voraussehbar machen könnten, also eine Prognosemöglichkeit zu finden, um eine strenge Indikation zur Adrenektomie stellen zu können. Es ist vorauszuschicken, daß der Grad der Generalisierung des Carcinoms, der Grad der Krankheitsschwere, den Erfolg der Adrenektomie nicht einzuschränken braucht. Gerade Schwerkranke, oft moribunde Kranke reagieren häufig besonders günstig auf die Adrenektomie (H u g g i n s). Das konnte hier in einem Fall (12) bestätigt werden.
Die Faktoren, die von den meisten Autoren in Beziehung zum Behandlungserfolg oder Mißlingen gebracht und daraufhin untersucht werden, sind:

1. Alter der Patientin,
2. Menopausen-Status,
3. Reaktion auf etwaige vorangegangene Therapie,
4. Dauer des Leidens bzw. Zeitpunkt des Metastasen-Beginns,

5. histologische Struktur des Primärtumors,
6. Lokalisation der Metastasen,
7. Ausscheidung der 17-Ketosteroide im Urin.

(Huggins, K.H. Bauer, Brinkley/Pillers, Galante, Strode/Burgess u.a.).
Im Folgenden werde ich versuchen, all diese Faktoren, die prognostische Anhaltspunkte für die Adrenektomie sein könnten, bei unseren zwölf Patientinnen zu untersuchen und mit den Ergebnissen der anderen Autoren zu vergleichen.

1. Das Alter von 40 - 65 Jahren sieht Huggins als günstig an. Ihm schließen sich Bukalossi, Block, Hellström und Galante an. Letztere haben gefunden, daß jüngere Patientinnen besonders schlecht auf die Adrenektomie reagieren. Lipsett/Pearson, Dargent und Ratzkowski bezeichnen das Alter als unwesentlich. Ein Alter aber über 60 Jahre hält Dargent für eine Kontraindikation.

| Fall | Alter d.Pat. | obj. Regreß | subj. Besserung |
|---|---|---|---|
| 1 | 46 Jahre | - | - |
| 2 | 53 Jahre | - | - |
| 3 | 56 Jahre | - | (+) |
| 4 | 59 Jahre | - | + |
| 5 | 57 Jahre | - | + |
| 6 | 41 Jahre | - | (+) |
| 7 | 49 Jahre | (+) | + |
| 8 | 48 Jahre | (+) | + |
| 9 | 39 Jahre | + | + |
| 10 | 28 Jahre | + | + |
| 11 | 40 Jahre | + | + |
| 12 | 40 Jahre | + | + |

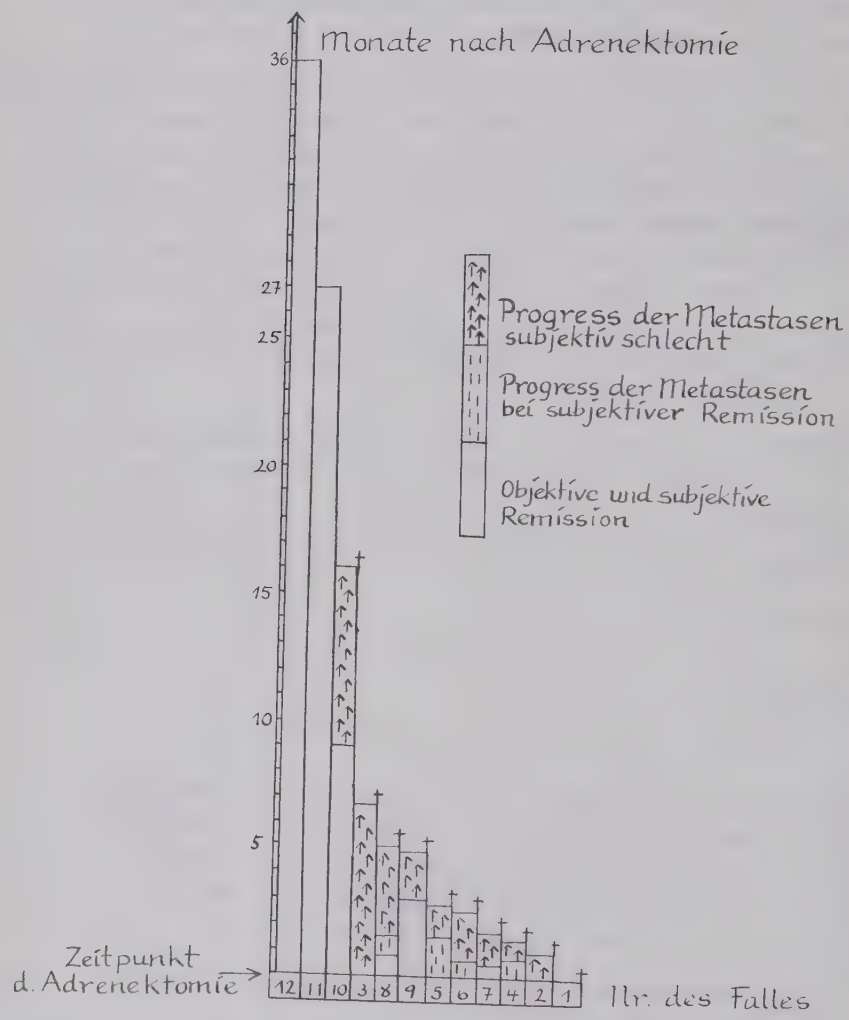
Es kann lediglich aus dieser Liste gesagt werden, daß die jüngeren Patientinnen bis 40 Jahre am günstigsten auf die Adrenektomie reagiert haben.

2. Der Menopausen-Status, dessen Festlegung für die gleichgeschlechtliche oder gegengeschlechtliche Hormongabe obligat ist, gibt für die Adrenektomie anscheinend keinen prognostischen Anhalt. Immer wieder wurden die Ergebnisse mit dem Menopausen-Status ohne Erfolg verggleichen (B r i n k l e y / P i l l e r s, D a r g e n t, H e l l s t r ö m, H u g g i n s, G a l a n t e). W i l s o n et al. haben beobachtet, daß es bei Frauen, die in der Menopause sind, leicht zu heftigen Ausbrüchen der Metastasen nach Ovarektomie und Adrenektomie kommen kann.

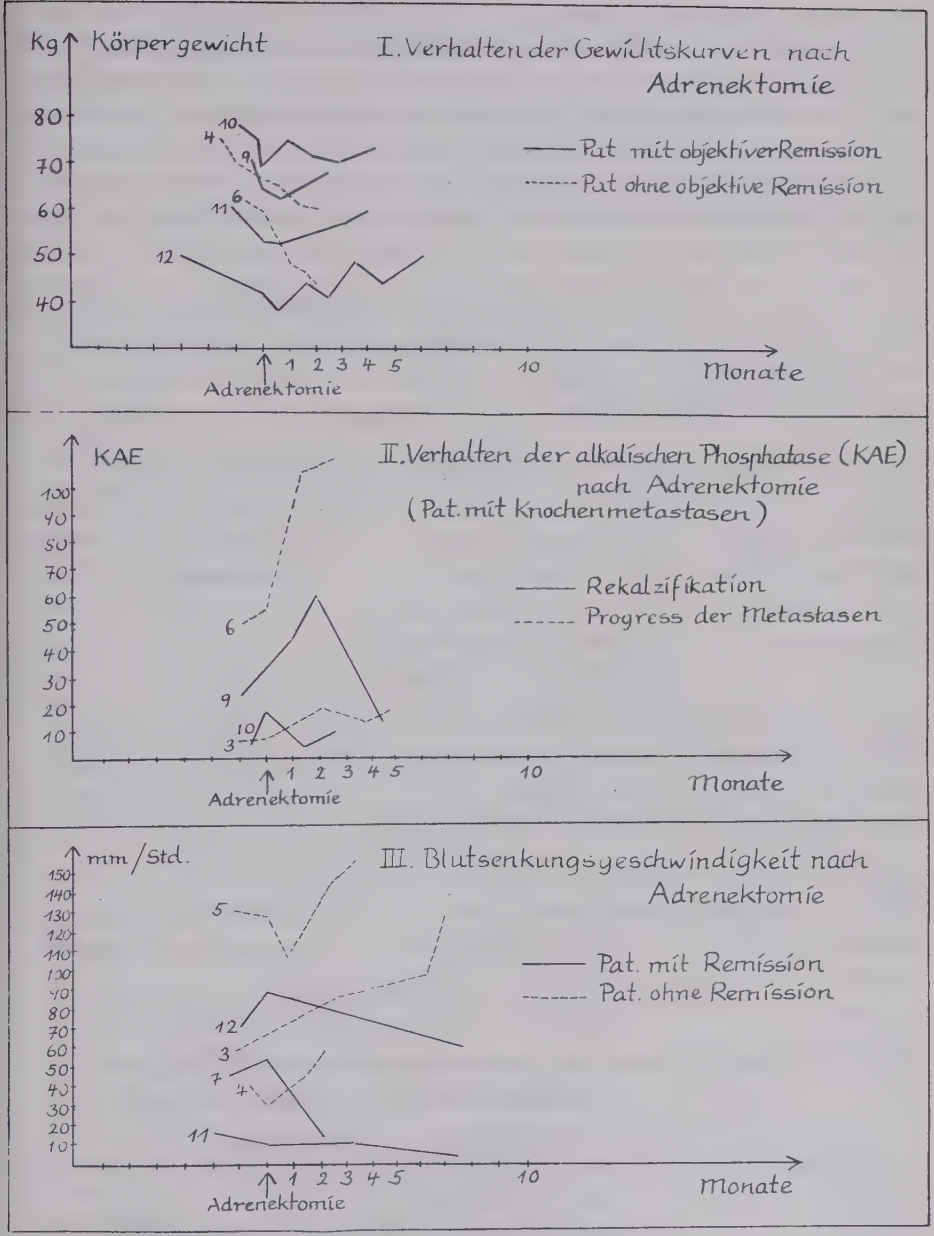
| | obj.Rem. | nur subj.Rem. | keine Remission |
|---|---|---|---|
| vor Menop. | 3 | 1 | 1 |
| nach Menop. | – | 2 | 1 |
| i.d.Menop. | – | – | – |
| vorangegangene Kastrat. | 3 | – | 1 |

Alle unsere Patientinnen, die nach der Adrenektomie eine objektive Remission hatten, waren jüngere, noch menstruierende Frauen, wobei bei der Hälfte der Frauen das Bild durch die Kastration verwischt wird. Die künstliche Menopause kann nicht als physiologische gewertet werden.

3. Besonderer prognostischer Wert für die Adrenektomie wird von vielen Autoren (D a r g e n t, L i p s e t t, B l o c k, K e n n e d y, R i b i, D e l a r u e) einer vorangegangenen günstigen Reaktion des Krebses auf die Ovarektomie zugesprochen. Da die Ovarektomie und die Adrenektomie als Therapie auf dem gleichen Prinzip beruhen, dem Krebs seine lebenswichtigen Sexualhormone zu entziehen, soll die Ovarektomie




Überlebenszeit der Patientinnen nach Adrenektomie
Subjektive und objektive Remission


Kg
Körpergewicht
I. Verhalten der Gewichtskurven nach Adrenektomie
Pat mit objektiver Remission
Pat ohne objektive Remission
80
70
60
50
40
10
4
9
6
11
12
1 2 3 4 5
10
Monate
Adrenektomie
KAE
II. Verhalten der alkalischen Phosphatase (KAE) nach Adrenektomie
(Pat. mit Knochenmetastasen)
Rekalzifikation
Progress der Metastasen
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
6
9
10
3
1 2 3 4 5
10
Monate
Adrenektomie
mm/Std.
III. Blutsenkungsgeschwindigkeit nach Adrenektomie
Pat. mit Remission
Pat. ohne Remission
150
140
130
120
110
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
5
12
3
7
4
11
1 2 3 4 5
10
Monate
Adrenektomie

möglichst vorangehen und ein Indikator für die Hormonsensibilität des Krebses, bzw. der Metastasen sein. K e n n e d y sieht in diesem prognostischen Wert der Ovarektomie sogar ein Gegenargument gegen die prophylaktische Ovarektomie, die sich bei vielen Praktikern durchgesetzt hat und häufig schon gleichzeitig mit der Mamma-Amputation vorgenommen wird, sofern es sich bereits um ein Carcinom in höherem Stadium (Steintal II oder III) handelt.

D a r g e n t berichtet von drei Patientinnen, die eine gute Remission nach der Adrenektomie hatten, nachdem sie auf die vorherige Ovarektomie gar nicht, in einem Fall eher schlecht reagiert hatten.

| Grund d.Kastr. | Befinden n.Kastr. | Antw.auf Adrenekt. |
|---|---|---|
| Fall 10 Prophylaktisch 1 Mon. nach d.M.-Amp. (operativ) | Auftreten eines örtl.Rezidivs 7 Mon. nach K., Beginn d. Knochenschmerzen 10 Mon. nach Kastr. | obj. Remission von 9 Monaten |
| Fall 7 Prophylaktisch z.Zt. d.Ma-Amputation (Rö-Ka) | Auftreten v.Hautmetastasen 34 Monate nach Kastr. | geringe obj.Remission von 2 Wochen |
| Fall 8 prophylaktisch ? 11 Mon.nach Ma-Amputation (Rö-Ka) | örtl.Rezidiv 4 Mon. n.Kastr. Metastasen 14 Mon. nach Kastr. | geringe obj. Remission von 3 Wochen subj.Remiss. - 6 Wochen |
| Fall 3 prophylaktisch z.Zt. d. 2.Ma-Amp. (Rö-Ka) | Lymphknotenmet. 5 Mon. nach Ka. Knochenmetast. 4 Jahre n.Kastr. nachgewiesen | geringe subj. Besserung |

Vier von unseren zwölf Patientinnen sind ein Jahr bis etwa 5 1/2 Jahre vor der Adrenektomie außerhalb der Klinik röntgenologisch oder chirurgisch ovarektomiert worden. In keinem Fall wurde die Kastration zu einem Zeitpunkt vorgenommen, als schon eine generalisierte Metastasierung bestand. Hier kann höchstens das Intervall bis zum Auftreten von Metastasen, verglichen mit anderen Patientinnen, eventuell einen Rückschluß auf die Wirkung der Kastration zulassen. Das berührt aber schon wieder die Frage der prophylaktischen Kastration (S c h ö n b a u e r / S c h m i d t - U e b e r r e i t e r, R o s e n b e r g, K e n n e d y, G o o d a l l, D r a g s t e d t) und im weiteren einen neuen Punkt der Prognosenmöglichkeit:

4. Die Zeit, die von der Mastektomie bis zum Ausbruch der Metastasen vergangen ist. Es gibt Zeitraffer- und Zeitlupenkrebse (S t e l t z n e r) und letztere mit ihrem langsamen Wachstum lassen für H u g g i n s auf eine günstige Prognose nach Adrenektomie schließen. Nach H u g g i n s sollte mehr als ein Jahr zwischen der ersten Mastektomie und dem Ausbruch der Metastasen vergangen sein, wenn man sich zur Adrenektomie entschließt. B l o c k fordert eine Dauer des Carcinoms von drei Jahren für eine gute Prognose, räumt aber ein, daß auch ein sehr stürmisch wachsendes Carcinom, wenn es hormonabhängig ist, eine gute Remission haben kann, wie er es in einem Fall sah. Auch L i p s e t t, B u k a l o s s i und D a r g e n t sehen in einer langen Dauer des Carcinoms eine gute Prognose für die Adrenektomie, während G a l a n t e diesen Faktor für unerheblich hält.

a) Vergleich des Intervalls bei Kastrierten, bei Nichtkastrierten,
b) Vergleich des Intervalls mit dem Adrenektomie-Erfolg (Überlebenszeit und Remission).

zu a) Das durchschnittliche Intervall vom Zeitpunkt der ersten Mamma-Amputation bis zum ersten Ausbruch der Metastasen ist bei den kastrierten Frauen mit durchschnittlich

fünf Jahren sehr viel länger als bei nichtkastrierten Frauen mit durchschnittlich 14 Monaten.

zu b) Jedoch die von H u g g i n s geforderte gute Prognose für Adrenektomie aus einem langen Intervall ist nicht aus der Tabelle zu ersehen.

| Fall | Kastrierte | | | Nichtkastrierte | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Intervall Mastekt. bis Metastasen-Ausbruch | Überlebenszeit nach Adrenektomie | objektiver Regreß | Intervall Mastekt. bis Metastasen-Ausbruch | Überlebenszeit nach Adrenektomie | objekt. Regreß |
| 10 | 12 Mon. | 16 Mon. | + | | | |
| 7 | 76 Mon. | 50 Tage | (+) | | | |
| 8 | 24 Mon. | 5 Mon. | (+) | | | |
| 3 | 141 Mon. | 7 Mon. | – | | | |
| 12 | | | | 6 Mon. | 30 Mon. | + |
| 11 | | | | 11 Mon. | 24 Mon. | + |
| 9 | | | | 1 Mon. | 4 Mon., 12 Tage | + |
| 4 | | | | 39 Mon. | 2 Mon., 23 Tage | – |
| 5 | | | | 36 Mon. | 2 Mon., 11 Tage | – |
| 6 | | | | 2 Mon. | 1 Mon., 19 Tage | – |
| 2 | | | | 9 Mon. | 30 Tage | – |
| 1 | | | | 12 Mon. | 3 Tage | – |
| durchschnittl. | 63 Mon. | 6 Mon. | | 14 Mon. | 5 – 6 Mon. | |

Die durchschnittliche Überlebenszeit ist sowohl bei einem durchschnittlichen Intervall von nur 14 Monate als auch bei dem viel längeren von fünf Jahren 5 - 6 Monate im Durchschnitt. Auch aus den Einzeldaten geht hervor, daß die Länge der Zeit bis zum Ausbruch der Metastasen nichts aussagt über den zu erwartenden Erfolg. Eine Patientin mit einem Intervall von mehr als elf Jahren bis zur endgültigen Generalisierung des Leidens muß trotz ihrer verhältnismäßig langen Überlebenszeit von sieben Monaten mit kaum subjektiver und ohne objektive Remission als ausgesprochener Mißerfolg auf die Adrenektomie gewertet werden. Bei der Patientin mit der längsten Überlebenszeit (30 Monate) und einer glänzenden objektiven und subjektiven Remission war das Intervall kurz; schon sechs Monate nach der Mamma-Amputation hatten sich die ersten Zeichen der Metastasierung bemerkbar gemacht.

5. Die histologische Struktur des Primärtumors. Es liegt nahe, bei der Auswertung der Adrenektomie-Erfolge die histologische Struktur des Primär-Tumors mit heranzuziehen. Wenn man davon ausgeht, daß die Hormon-Abhängigkeit des Tumors der erfolgversprechende Faktor sei, liegt es nahe, von dem ausdifferenzierten Adeno-Carcinom die stärkste Reaktion auf einen Hormonentzug zu erwarten. H u g g i n s fordert zur guten Prognose das Adeno-Carcinom. In 38 Fällen von guter Remission hatten 28 Patientinnen bei ihm ein Adeno-Carcinom. Alle seine Patientinnen mit einer Überlebenszeit von drei bis vier Jahren hatten ein Adeno-Carcinom. Von Gang-Carcinomen oder papillären Carcinomen hatte ein sehr viel geringerer Prozentsatz eine Remission und dann niemals über zwei Jahre. H u g g i n s hat bisher keine Remission bei einem undifferenzierten Carcinom erlebt. Auch D a r g e n t und d e S è z e halten eine Prognose aus dem histologischen Aufbau des Primär-Tumors für gerechtfertigt, obgleich D a r g e n t zwei gute Ergebnisse unter 16 anaplastischen Carcinomen sah. G a l a n t e, C a d e, S t r o d e / B u r g e s s, B l o c k, P y r a h,

Hellström, Lipsett, Bukalossi, Allan stellen aus der Histologie des Primär-Tumors keinerlei Prognose.

| Fall | Histologie | obj.Rem. | subj.Rem. |
|---|---|---|---|
| 1 | tubuläres, solides, medulläres, vorw. scirrhöses Carcinom | - | - |
| 2 | tubuläres, teils cystisch papill. plattenepitheliales Carcinom | - | - |
| 3 | re: verdächt.Mastopathia<br>li: " " chronica<br>Metast. solide, teils drüsig | - | - |
| 4 | kleinzellig, dysplastisches Carcinom | - | + |
| 5 | scirrhös-tubuläres Ca. | - | + |
| 6 | tubulär-solides, vorwiegend scirrhöses Carcinom | - | + |
| 7 | li: Mastopathia chron.fibr., teils scirrhös, kleinalveolär, tubuläres Ca.<br>re: teils solides-scirrhöses Carcinom | (+) | + |
| 8 | drüsiges, weitgehend solides Carcinom | (+) | + |
| 9 | scirrhös-tubuläres Ca. | + | + |
| 10 | solide-tubuläres bis alveoläres teilw.verschleimendes Carcinom | + | + |
| 11 | tubuläres,Carcinoma solidum großzellig | + | + |
| 12 | tubuläres Carcinom (Lymphknoten-Metastasen) | + | + |

Zunächst ist zu konstatieren, daß fast alle Patientinnen einen tubulär-drüsigen Anteil in ihrem Carcinom hatten. Unter den Patientinnen mit objektiver Remission hatten zwei einen scirrhösen Anteil, unter den Patientinnen ohne Remission drei. Alle Patientinnen mit guter objektiver Remission hatten ein verhältnismäßig gut ausdifferenziertes Carcinom, das aber auch bei einem Fall ohne Remission gefunden wurde. Im allgemeinen läßt der vielfältige Aufbau keine klaren Rückschlüsse zu (S t r o d e / B u r g e s s), auf den H u g g i n s zwar hinweist, aber sagt, es genüge die Dominanz z.B. des Adeno-Carcinomes im Krebsgewebe, um die Remission von 75 % nach Adrenektomie wahrscheinlich zu machen.

6. Die Lokalisation der Metastasen.

a) Es ist unbestritten, daß Knochen- und Hautmetastasen eine gute Indikation für die hormonelle Therapie, insbesondere die Adrenektomie, sind (d e S è z e, H e l l s t r ö m, H u g g i n s, W i l s o n). Auch Metastasen der regionalen Lymphknoten gehören nach den Erfahrungen der meisten Autoren in die Gruppe der besten Remissionsquoten. D a r g e n t war der einzige, der in einer starken Metastasierung in die regionalen Lymphknoten eine Kontraindikation gegen die Adrenektomie sah. Bei Lebermetastasen, Hirn-Metastasen, Lungen-Metastasen und Pleura-Metastasen widersprechen sich die Erfahrungen der Autoren am meisten.

| Lunge | Pleura | Leber | Hirn | |
|---|---|---|---|---|
| Hellström | Hellström<br>Huggins | Galante<br>Bulbrook<br>Pyrah | Clain/Hunt<br>Galante<br>Pyrah | Remission |
| Dargent | Dargent | Dargent<br>Lipsett<br>Bowners | | keine Remission |
| deSèze<br>Cade | | deSèze<br>Galante<br>Block | Ribi<br>Block | Kontra-indikation |

Huggins sah besonders gute Remissionen bei Pleurametastasen und Pyrah bei Lungenmetastasen im Gegensatz zu Dargent. DeSèze und Cade sehen in Lungen- und Pleura-Metastasen eine Kontraindikation gegen die Operation, erstens wegen der mangelnden Remissionen, die sie beobachteten, und zweitens wegen der Komplikationsgefahren während und nach der Operation. Galante, Bulbrook und Pyrah sahen gute Remissionen von Lebermetastasen, Lipsett, Bowners und Dargent sahen keine, Dargent nicht einmal Remissionen bei allen möglichen Metastasen, die mit Lebermetastasen zusammen auftraten. DeSèze, Galante und Block halten Lebermetastasen für eine Kontraindikation gegen Adrenektomie. Galante schränkt die Kontraindikationen ein auf Patientinnen, die bereits gelb sind. Er selbst sah bei einer Patientin mit Lebermetastasen eine Remission von 23 Monaten. Von Clain / Hunt, Galante, Cade und Pyrah werden gute Remissionen bei Hirnmetastasen beschrieben mit Wiedererlangung der Sehfähigkeit z.B. und Rückgang von Paralysen aller Art. Clain und Pyrah führen Patientinnen mit Hirnmetastasen unter ihren Paradefällen. Ribi und Block haben keine Remissionen bei Hirnmetastasen gesehen und halten sie für eine Kontraindikation.

b) Eine besondere Stellung in der Betrachtung nehmen die Ovar- und Nebennierenmetastasen ein. Sie werden in einem hohen Prozentsatz der Fälle (Pyrah, deSèze, Lumb / Mackenzie) gefunden und geben zu der Vermutung Anlaß, daß gerade der hormonabhängige Krebs eine besondere Affinität zu seinen endokrinen Drüsen habe (de Sèze, Osborne); somit könnte eine Metastasierung in diese Drüsen eine gute Prognose für die Adrenektomie abgeben. Untersuchungen von Block und Dargent konnten das nicht bestätigen. Andererseits kann man sich auch vorstellen, daß Ovarektomie und Adrenektomie nicht mehr von großem Nutzen sein können, wenn die Funktion dieser Drüsen

durch Metastasen sowieso weitgehend eingeschränkt ist.

TABELLE ZU a)

| | Anzahl d.Fälle | Regreß | kein Regreß |
|---|---|---|---|
| Lymphknotenmetast. | 6 | 2 | 4 |
| Hautmetastasen | 7 | 3 | 4 |
| Cancer en cuirasse | 2 | 1 | 1 |
| Knochenmetastasen | 7 | 2 | 5 |
| Lungen-u.Pleuramet. | 6 | 1 | 5 |
| Lebermetastasen | 5 | 2 | 3 |
| Peritonealmetast. | 4 | 1 | 3 |
| Hirnmetastasen | 0 | 0 | 0 |

Bei allen Metastasenlokalisationen kamen Remissionen vor. Bei zwei Patientinnen konnten Hirnmetastasen erst bei der Obduktion nachgewiesen werden, sie kommen daher für die Auswertung nicht in Betracht. Beide Patientinnen hatten aber keine objektive Remission.

TABELLE ZU b)

| | Anzahl d. Fälle | objektiv. Regreß |
|---|---|---|
| Ovarialmetast. | 3 | 1 |
| Keine Ovarialm. | 3 | 3 |
| nicht untersucht | 6 | 2 |
| Nebennierenmet. | 4 | 2 |
| Keine Nebenn.-M. | 6 | 3 |
| nicht untersucht | 2 | 1 |

Aus der Aufstellung der Nebennierenbefunde geht hervor, daß die Remissionsquote bei Nebennierenmetastasen und ohne solche gleich ist. Nur bei der Hälfte der Patientinnen konnten die Ovarien untersucht werden: dreimal soviel Remissionen bei Patientinnen ohne Ovarialmetastasen ist ein Ergebnis, das wegen des geringen Prozentsatzes, der

untersucht wurde, wohl kaum gewertet werden kann.

7. Ausscheidung der 17-Ketosteroide vor der Operation. Wenn man die Remission der Hormonabhängigkeit des Tumors zuschreibt, dem durch die Exstirpationen das ihm notwendige Hormon entzogen wird, wird die Remission um so wahrscheinlicher sein, je größer der Hormonspiegel war, dessen der Tumor bedurfte. H u g g i n s, P y r a h, C a d e, B o w n e r s, d e S è z e, B l o c k fanden alle einen hohen Oestrogentiter im Harn der Patientinnen, die eine gute Remission zeigten. H u g g i n s und B l o c k fanden keine Remission bei Patientinnen mit einem Oestrogentiter unter 1,5 Mikrogramm bzw. 15 IU. Allen et al. und Swyer et al. fanden keinen signifikanten Unterschied zwischen der praeoperativen 17-Ketosteroidausscheidung im Harn der Patientinnen mit oder ohne Remission. Mit aus diesem Grunde wurde die 17-Ketosteroidausscheidung bei unseren Patientinnen nicht geprüft.

8. Weitere von uns nicht durchgeführte Beobachtungen und Untersuchungsmethoden für eine günstige Prognose:

a) A t k i n s fand bei der quantitativen Untersuchung der verschiedenen 17-Ketosteroidfraktionen im Harn bei Patientinnen ohne Remission das Verhältnis von 11-de-oxy-17-Ketosteroiden und 11-oxy- oder hydroxy-17-Ketosteroiden praeoperativ unter 1, bei Patientinnen mit Remission größer als 1.

b) Von B l o c k wurde der Cortisontest als medikamentöse Probeadrenektomie herangezogen.

c) E m e r s o n / J e s s i m a n und P e a r s o n prüfen die Hormonabhängigkeit des Tumors durch Stimulation mit Oestrogen: wenn hormonabhängige osteolytische Metastasen da sind, erhöht sich die Calziumausscheidung im Urin.

H u g g i n s und G a l a n t e konnten eine Korrelation zwischen der Calziumausscheidung auf Oestrogen hin und Remission auf Adrenektomie nicht in allen Fällen herstellen. B l o c k verwirft die Methode, weil das zugeführte Stilböstrol den Patientinnen zu schlecht bekam.

d) K e n n e d y weist hin auf den prognostischen Wert praemenstrueller Knochenschmerzen als Zeichen einer Oestrogenstimulation und Hormonabhängigkeit des Tumors.

e) T u r a i et al. untersuchten die Hormonabhängigkeit der Tumoren in vitro, indem sie Gewebekulturen Oestrogene und Androgene zuführten.

Bis heute gibt es keine gesicherte Methode, aus irgenwelchen Befunden praeoperativ zu sagen, ob die Adrenektomie eine Besserung bringen wird oder nicht (C a d e, B u k a l o s s i, L i p s e t t, G a l a n t e, H e l l s t r ö m). Für H u g g i n s sind Befunde wie ein undifferenzierter oder differenzierter Primärtumor und ein Oestrogentiter unter oder über 15 IU. lediglich Leitbilder für die Prognose, die bei umstrittenen Fällen in die Waagschale zu werfen sind. B l o c k ist der erste, der den Oestrogentiter zur Indikation ernsthaft herangezogen hat: "Wir glauben, daß unsere überaus gute Remissionsrate, die höher ist, als gewöhnlich berichtet wird, ein Ergebnis unserer Auswahl nach höherem Oestrogentiter ist, die wir gegen Ende unserer Serie getroffen haben." Erkauft wird dieses tatsächlich bessere Ergebnis von mehr als 45 % objektiver Remission über zwei Monate nach Adrenektomie (eine bessere Statistik) aber mit dem Risiko, daß man vielleicht doch einer Patientin durch die nicht genügend gesicherte Prognose (A l l e n / A t k i n s) die letzte Chance nimmt, unter erträglichen Bedingungen ein paar Monate oder sogar Jahre länger zu leben. Selbstverständlich muß die Indikation streng gestellt werden (siehe oben), und daran gedacht werden, daß auch eine Verschlechterung nach Adrenektomie auftreten könnte.

Postoperativ aus verschiedenen Befunden das weitere Ergebnis der Operation vorauszusagen, ist auch ein begreifliches Anliegen vieler Autoren gewesen:

1. So sagt C a d e z.B., wenn postoperativ nach einer Woche keine Besserung eingetreten sei, müsse man ein Versagen erwarten. In der Regel machte sich bei unseren Pa-

tientinnen innerhalb von 10 Tagen postoperativ die Remission bemerkbar (Fall 4, 7, 12). Aber zwei Patientinnen, die später eine Remission hatten, ging es postoperativ 14 und 17 Tage noch sehr schlecht, bis die Besserung eintrat (Fall 6 u. 9).

2. A t k i n s fand, daß die Prognose schlecht wird, wenn die Patientinnen postoperativ mehr als 50 mg Cortison brauchen.

3. B u l b r o o k hat versucht, die klinischen Erfolge der Adrenektomie mit der postoperativen Oestrogen- Ausscheidung zu vergleichen. Er fand bei der Hälfte aller Fälle nach Adrenektomie eine fortgesetzte Oestrogen- Ausscheidung (!). Im allgemeinen scheint die Remission mit wenig Oestrogen postoperativ einherzugehen.

Bisher endete jede Remission nach Adrenektomie mit dem Rückfall. Das besonders hat immer wieder Anlaß dazu gegeben, dem Wirkungsmechanismus der Adrenektomie auf den Grund zu gehen; immer wieder richteten sich die Untersuchungen dabei auf die Oestrogen-Ausscheidung im Harn. B u l b r o o k fand fortgesetzte Remission nach Adrenektomie trotz Oestrogen im Harn und Rückfälle ohne Oestrogen-Ausscheidung. Damit ist die Behauptung widerlegt, daß accessorische nicht entfernte Nebennieren, die nach G r a h a m in 33 % der Fälle vorkommen und nach Adrenektomie hypertrophieren sollen (H u g g i n s), die einzigen - wenn überhaupt die Ursache des Rückfalls - sein können. Trotzdem darf mit Sicherheit angenommen werden, daß die Adrenektomie eine tiefgreifende Änderung im Hormonmilieu herbeiführt, durch die der Tumor und seine Metastasen, wenn sie hormonabhängig sind, empfindlich geschädigt und zum Stillstand oder sogar zum Rückgang veranlaßt werden. Je nach dem Grad ihrer Abhängigkeit aber können sich die Zellen anscheinend mehr oder weniger schnell an das veränderte Milieu gewöhnen, sie wachsen weiter, es kommt zu einem Rückfall (K o n s c h e g g, K e n n e d y). Versuche, die Metastasen nun wiederum durch Oestrogen-Zufuhr zu irritieren, wenn sie gerade hormon-unabhängig geworden sind, schlugen völlig

fehl (K e n n e d y). Es wird auch der Einfluß der Hypophyse sowohl für die Erklärung der Wirkung der Adrenektomie überhaupt (D a r g e n t) als auch für die Erklärung des Rückfalls nach der Adrenektomie herangezogen (K e n n e d y, D a r g e n t). Das Cortison wird von D a r g e n t wegen seiner antiphlogistischen Wirkung für die Schmerzbefreiung verantwortlich gemacht, ebenso die Ausschaltung des prophlogistischen Aldosteron durch die Adrenektomie. Von B r i n k l e y / P i l l e r s, die nur die Ovarektomie machen und zusätzlich 20 mg Cortison pro Tag geben, wird die direkte Wirkung des Cortisons auf den Tumor zur Debatte gestellt. Sicherlich hat auch die Verkleinerung der Pleura-Ergüsse und des Aszites z.T. ihren Grund in der Unterdrückung der mesenchymalen Reaktionen durch das Cortison. Inwieweit den Metastasen durch die Hemmung der entzündlichen Reaktionen, die sich mehr oder weniger in der Umgebung jedes Tumors und seiner Metastasen abspielen, der Nährboden entzogen wird (T h u r m), kann man schwer beurteilen. Zu sehr interessanten Erkenntnissen über die Veränderung des normalen Knochenstoffwechsels nach Ovarektomie und Adrenektomie bei Hunden und Ratten kam R u f f o durch die Frage: "Warum reagieren die Metastasen verschieden gut auf Adrenektomie?" und "aktiviert man durch die endokrine Therapie das umgebende Gewebe, oder reduziert man den Tumor?" Er fand ganz allgemein eine höhere Calzium- und Phosphor-Resorption des Knochens nach Ovarektomie und Adrenektomie, die er radiologisch nachweisen konnte; vielleicht eine Teilerklärung für die verhältnismäßig hohe Remissionsrate der osteolytischen Knochenmetastasen.

Auf die Zweifelhaftigkeit des Versuchs, beim Krebs überhaupt eine zwingende Kausalität zwischen Therapie und Remission herzustellen, wurde anfangs hingewiesen.

- . -

## ZUSAMMENFASSUNG:

1. Es wurden zwölf Fälle von fortgeschrittenem, metastasierendem Mamma-Carcinom dargestellt, die seit 1954 an der Lübecker Klinik adrenektomiert und zum Teil oophorektomiert wurden.

2. Es wurde ein kurzer Abriß der Geschichte dieser Therapie gegeben.

3. Schilderung der Anzeigestellung zur Operation, der Durchführung des Eingriffs und der Ergebnisse bei den eigenen Fällen.

4. Die Ergebnisse der Therapie wurden mit denen anderer Autoren verglichen und darauf hingewiesen, daß in jeder Auswertung von Therapie-Ergebnissen bei Krebs die Spontanremission in den Kreis der Betrachtung gezogen werden muß.

5. Die geschilderte Behandlung stellt eine ultima ratio dar; die Erfolgsaussichten lassen sich bei uns, wie bei anderen, nicht sicher bestimmen. Die Prüfung der Faktoren Lebensalter - Menopausenstatus - Dauer des Leidens - histologische Struktur des Primärtumors - Hormonspiegel ergeben keine charakteristischen, zur Anzeigestellung brauchbaren Werte. Auch der Sitz der Metastasen erlaubt keine sichere Abgrenzung, die für oder gegen diese Behandlungsmethode spricht.

6. Von den eigenen zwölf Fällen waren drei glatte Mißerfolge, bei sieben war die subjektive und objektive Remission kurz, wenn auch bisweilen im einzelnen erfreulich; bei zwei eigenen Fällen war die Remission auch objektiv erstaunlich gut, sie hält nun objektiv und subjektiv über zwei Jahre bzw. über drei Jahre an und erlaubt die Annahme, daß ohne diese Therapie das Leiden nicht für so lange Zeit zum Stillstand gekommen wäre.

7. Meine Aufgabe, aus den Fakten unserer eigenen Fälle und aus dem Vergleich mit den wirklichen Ergebnissen und den Vermutungen anderer, Gesetz und Regel über grundsätzliche

Anzeigestellung und Voraussage dieser Behandlungsform zu ermitteln, hat sich als unlösbar erwiesen.
Denn beim Lichte besehen ist auch diese Therapie eine bloß empirische, der die Reproduzierbarkeit in jedem Falle, zu jeder Zeit und an jedem Ort fehlt. Trotzdem sei gesagt: der krebskranke Mensch erliegt im Stadium der Generalisierung diesem Leiden. Ein geringer Prozentsatz von Patientinnen mit Generalisation nach operiertem Brustkrebs hat nach Fehlschlägen der klassischen Therapieformen nach Adrenektomie und Oophorektomie eine zwei- bzw. drei Jahre beobachtete und noch heute andauernde Remission gezeigt, die dem Kranken das Leben eines Gesunden ermöglichst.

Nachtrag

Wie mir Herr Professor Remé kürzlich mitteilte, wurde durch Nachuntersuchung festgestellt, daß sowohl Fräulein H. (Fall Nr. 11) als auch Frau He. (Fall Nr. 12) bis zum 1. 11. 1962 gesund und frei von Metastasen waren.

## LITERATUR - VERZEICHNIS

1. Allen, B. J., Hayward, J.L., Merival, W.H.H.

The Excretion of 17-Ketosteroide in the Urine of Patients with Generalised Carcinomatosis Secondary to Carcinoma of the Breast.
(Lancet, 489-499, 1957)

2. Atkins, H.J.B., Falconer, M.A., Hayward, J.L., MacLean, K.S.

Adrenalectomy and Hypophysectomy for Advanced Cancer of the Breast - A comparating study.
(Lancet, 489 - 499, 1957)

3. Atkins, H.J.B., Falconer, M.A., Hayward, J.L., Mac Lean, K.S., Schurr, P.H., Armitage, P.

Adrenalectomy and Hypophysectomy for Advanced Cancer of the Breast.
(Lancet, I: 1148 - 53, 1960)

4. Bauer, K.H.

Die chirurgische Behandlung des fortgeschrittenen Brustkrebses im Stadium ausgedehnter Metastasen.
(Krebsarzt, 14: 508 - 9, 1959)

5. Block, G.E., Burgess, A., Carthy, J.D., Porter,C.W., Coller, F.A.

Adrenalectomy in Advanced Mammary Cancer.
(Surg.Gynec. and Obstet., 108: 668, 1959)

6. Bowners, W.F., Nicholas, T.H., Kovaric, J.C.

Bilateral Adrenalectomy for Advanced Breast Cancer.
(Cancer, 9, 1956)

7. Boyd, W.

1) The Spontaneous Regression of Cancer
2) The Meaning of spontaneous Regression
(J. Canad.Ass.Radiol. Sept/Dec. 1957)

8. Brinkley, D.M., Pillers, E.K.

Treatment of Advanced Carcinoma of the Breast by Bilateral Oophorectomy and Prednison.
(Lancet, I: 123 - 125, 1960)

9. Bucalossi, P., Catania, V.C., Pietro, S.di, Somigli, A.

Ovaro-surrenectomia bilaterale per cancromammario incurabile e metastatizzato.
(Estratto da Tumori, II:I, 1956)

10. Bulbrook, R.D., Greenwood, F.C., Hadfield, G.J., Scoven, E.F.

Adrenalectomy in Breast Cancer.
(Brit. med. J. 11 : 12 - 15, 1958)

11. Bulbrook, R.D., Greenwood, F.C., Hayward, J.L.

Selection of Breast Cancer Patients for Adrenalectomy or Hypophysectomy by Determination of Urinary 17-Hydroxycorticosteroids and Aetiocholanolone.
(Lancet, 1153 - 57, 1960)

12. Bütow, E., Kulpe, W.

Implantation von radioaktivem Au 198 in die Hypophyse bei metastasierendem Mammakarzinom.
(Münch. med. Wschr., 6 : 309 - 312, 1961)

13. Cade, Sir Stanford,

Adrenalectomy for Breast Cancer.
(Brit. med. J. 1, 1955)

14. Mc Calister, A., Welbourn, R.B., Edelstyn, G.J.A., Lyons, A.R., Taylor,A.R., Gladhill, C.A., Gordon, D.S., Cole, J.O.Y.

Factors Influencing Response to Hypophysectomy for Advanced Cancer of Breast.
(Brit. med. J. 613 - 617, 1961).

15. Chandler Smith, J.

The Inadequacy of Survival Rates in the Evaluation of Cancer Therapy.
(Surg.Gynec. & Obstet. 103 : 307 - 312, 1950)

16. Clain, A., Hunt, A.H.

Adrenalectomy for Intercranial Metastases from Carcinoma of the Breast.
(Brit. med. J. 627, 1956)

17. Dargent, M., Mayer, M., Blondet, P.

La Surrénalectomie dans le traitement du cancer en phase avancée.
(Extrait de La Semaine des Hôpitaux, 72/8, 1957)

18. Delarue, N.C.

Fundamental Concepts Determining a Philosophy of Treatment in Mammary Carcinoma.
(Canad. med. Ass. J. 73 : 597 - 614, 1955)

19. Dragstedt, L.R., Humphreys, E.M., Dragstedt, L.R.II.

Prophylactic Bilateral Adrenalectomy and Oophorectomy for Advanced Cancer of the Breast.
(Surgery, 47 : 885 - 890, 1960)

20. Ehlers, P.N.

Die Adrenalektomie
(Ergebn.Chir.Orthop. 40 : 1 - 25, 1956)

21. Elvin, P.

The Results of Adrenalectomy for Mammary Cancer with Sceletal Metastases as demonstrated roentgenographically.
(Acta radiol./Stockh. 44, 1955)

22. Emerson, K.S., Jessiman, A.G.

Hormonal Influences on the Growth and Progression of Cancer.
(New Engl. J. Med., 254 : 252 - 258, 1956)

23. Fischer, A.W.

Über die klinische Stadieneinteilung und Mitteilung von Behandlungsergebnissen bei malignen Tumoren der Mamma.
(Zbl. Chir. 5 : 185 - 197, 1960)

24. Forrest, A.P.

Treatment of Advanced Breast Cancer by Yttrium 90 - Implantation of the Pituary.
(Acta Un. Int. Cancr. 15 : 1089 - 92, 1959)

25. Galante, M., Fournier, D.J., Wood, D.A.

Adrenalectomy for Metastatic Breast Carcinoma.
(J. Amer. med. Ass. 163, 1957)

26. Goodall, A.L.

Cancer of the Breast.
(Scot. med. J. 1 : 308, 1956)

27. Graham, L.S.

Celiac Accessory Adrenal Glands.
(Cancer 6 : 149 - 152, 1953)

28. Hellström, J., Frankson, C.

Nebennieren-Exstirpation bei metastasierendem Mamma-Carcinom.
(Bruns'Beitr. klin. Chir., 199 : 117 - 126, 1960)

29. Hilton, G.

Breast Carcinoma, The Influence of a Febrile Illness on an Arrested Case.
(Lancet, 900 - 901, 1954)

30. Huggins, C., Bergenstal, D.M.

Inhibition of Human Mammary and Prostatic Cancers by Adrenalectomy.
(Cancer Res. 12 : 134 - 141, 1952)

31. Huggins, C., Dao, T.L.Y.

Bilateral Adrenalectomy in the Treatment of Cancer of the Breast.
(A.M.A. Arch. Surg., 71 : 645 - 657, 1955).

32. Huggins, C., Dao T.L.

Metastatic Cancer of the Breast Treated by Adrenalectomy.
(J.Amer. med. Ass. 165, 1957)

33. Kennedy, B.J.

Exstirpative Endocrine Therapy for Advanced Cancer of the Breast.
(Amer. J. Med. 21 : 721 - 727, 1956)

34. McKinnon, N.E.

Control of Cancer Mortality.
(Lancet 1 : 251, 1954)

35. Konschegg, Th.

Wie entstehen Geschwulstmetastasen?
(Wien. klin. Wschr. 36/37 : 750 - 754, 1953)

36. Lewin, E.J.

Spontaneous Regression (Cure ?) of a Malignant Tumor of Bone.
(Cancer, 10, 1957)

37. Lipsett, M.B., Whitmore, W.F., Treves, N., West, C.D. Randall, H.T., Pearson, O.H.

Bilateral Adrenalectomy in the Palliation of Metastatic Breast Cancer.
(Cancer 10. 1, 1957)

38. Luft, R., Olivecrona, H.

Erfahrungen über Hypophysektomie bei Mammakrebs und bei Diabetes mit Kimmelstiel-Wilson-Syndrom.
(Schweiz. med. Wschr., 86 : 113, 1956)

39. Lumb, G., Mackenzie, D.H.

The Incidence of Metastases in Adrenal Glands and Ovaries Removed for Carcinoma of the Breast.
(Cancer 2, 1959).

40. Marts, G.

Der heutige Stand der Therapie des metastasierenden Mamma-Carcinoms.
(Schweiz. med. Wschr. 90 : 1277 - 1281, 1960).

41. Nelson, T.S., Dragstedt, L.R.

Adrenalectomy and Oophorectomy for Breast Cancer.
(J. Amer. med. Ass. 175 : 379 - 383, 1961)

42. Osborne, M.P., Pitts, R.M.

Therapeutic Oophorectomy for Advanced Breast Cancer.
(Cancer 14, 1961)

43. Pearson, O.H., Whitmore, W.F., West, C.D., Farrow, J.H., Randall, H.T.

Clinical and Metabolic Studies of Bilateral Adrenalectomy for Advanced Cancer in Men.
(Surgery 34 : 543, 1953)

44. Pyrah, L.N.

Hormones in the Treatment of Cancer of the Breast and Prostate.
(Brit. J. Surg. 44 : 183, 1956)

45. Pyrah, L.N., Smiddy, F.G.

Mammary Cancer treated by Bilateral Adrenalectomy.
(Lancet, 1041-1047, 1954)

46. Ratzkowski, E., Hochman, A.

Survival of Patients with "Recurrent" or Inoperable Carcinoma of the Breast with Special Consideration of the Effect of Hormonal Treatment.
(Cancer, 14 : 300 - 307, 1961)

47. Reichle, R.

Sind die Heilungsaussichten des Mamma-Carcinoms besser geworden?
(Dtsch. med. Wschr. 16 : 533 - 535, 1957)

48. Rosenberg, M.F., Uhlmann, E.M.

Prophylactic Castration in Carcinoma of the Breast.
(A.M.A. Arch.Surg. 78 : 376 - 379, 1959)

49. Ruffo, A., Rossotto, P., Badelluno, F.

Rapporti clinico-sperimentali nella fisiopatologia del tessuto osseo dopo surrenectomia bilaterale.
(Minerva med. 49 : 4021 - 4023, 1958)

50. Ruffo, A.

Physiopathology of Bone after Bilateral Adrenalectomy
(A.M.A. Arch. Surg. 80172 - 177, 1960)

51. Schinzinger

Über Carcinoma Mammae.
(Verh. dtsch. Ges. Chir. 18 : 28, 1889)

52. Schmidt-Überreiter, E.

Wie weit hat sich die Hormon-Therapie beim Mamma-Carcinom durchgesetzt?
(Münch. med. Wschr. 50 : 1721 - 23, 1956)

53. Schönbauer, L., Schmidt-Überreiter, E.

Ist die Kastration bei Carcinoma Mammae berechtigt?
(Wien. klin. Wschr. 35/36 : 628 - 31, 1954)

54. Sèze, S.de, Debeyre, J., Robin, J., Denis, A.

Surrénalectomie bilatérale dans les Métastases osseuses du cancer du sein et de la prostate.
(Rev. Rhum. 7 : 8, 1954)

55. Stelzner, F.

Über die Konstanz des Krebswachstums.
(Zbl. Chir. 81, 2143, 1956)

56. Stone, V.

The Palliative Treatment of Carcinoma of the Breast.
(Med. J. Austr. 798 - 800, 1960)

57. Strode, J.E., Burgess, C.M.

Bilateral Adrenalectomy in the Treatment of Advanced Cancer of the Breast.
(Surgery 36 : 871 - 883, 1954)

58. Swyer, G.J.M., Lee, A.E., Masterton, I.P.

Oestrogen Excretion of Patients with Breast Cancer.
(Brit. med. J. 617 - 619, 1961)

59. Thurm, K.

Über Spontanheilung und Wachstumshemmung bösartiger Tumoren.
(Zbl. Chir. 83 : 1049, 1958)

60. Turai, D., Georgescu, L., Lazar, G.H.

Möglichkeit der Prognosenstellung bei Mamma-Carcinom und Lenkung der Hormonbehandlung durch Hormonkultur.
(Zbl. Chir. 5 : 197, 1960)

61. Wilson, R.E., Jessiman, A., Moore, F.D.

Severs Exacerbation of Cancer of the Breast after Oophorectomy and Adrenalectomy.
(New Engl. J., Med. 258 : 312 - 17, 1958)

62. Zülch, K.J.

Über die Strahlensensibilität der Hirngeschwülste und die sogen. Strahlen-Spätnekrose des Hirns.
(Dtsch. med. Wschr. 8, 1960)

- . -

Meinem hochverehrten Lehrer, Herrn Professor Dr. med Helmut Remé danke ich für die liebenswürdige Überlassung des Themas.

Für die besondere Förderung, die mir Herr Professor Remé bei der Fertigstellung meiner Arbeit durch Anregung und Kritik zuteil werden ließ, bin ich ihm zu großem Dank verpflichtet.

## LEBENSLAUF

Am 3.9.1935 wurde ich, Margret Hipp, als Tochter des Landgerichtsrat Ernst Hipp und seiner Ehefrau Ursula, geb. Wolff, in Hamburg geboren.

Nach fünf Jahren Volksschule in Ahrenshoop a/Ostsee und Hamburg-Blankenese besuchte ich die Oberschule für Mädchen in Blankenese bis zur Reifeprüfung im Februar 1955.

Im Wintersemester 1955 begann ich das Medizinstudium an der Universität Hamburg und setzte es zunächst in Tübingen fort, wo ich im Juli 1958 die ärztliche Vorprüfung ablegte. Während meiner klinischen Semester studierte ich an den Universitäten Wien, Tübingen und Hamburg, an letzterer schloß ich im Dezember 1961 das Medizinstudium mit der ärztlichen Prüfung ab.